

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-161084

(P2002-161084A)

(43) 公開日 平成14年6月4日 (2002.6.4)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 235/18		C 0 7 D 235/18	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4184		A 6 1 K 31/4184	4 C 0 8 6
31/422		31/422	
31/427		31/427	
31/4439		31/4439	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 87 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-360964(P2000-360964)

(22) 出願日 平成12年11月28日 (2000.11.28)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 中平博之

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72) 発明者 堀内良浩

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74) 代理人 100107629

弁理士 中村 敏夫

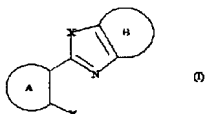
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 一般式 (I)

抑制能を有し、抗炎症剤、抗リウマチ薬や骨再生不全を伴う疾患の治療薬として有用である。



[式中、環Aおよび環Bは、それぞれ芳香族環を表し、  
 -X-は、-NR<sup>○</sup>-、-S- または-O-を表し、R<sup>○</sup>は、  
 水素原子または低級アルキル基を表し、-Yは、  
 (1) -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、低級  
 アルケニル基、または、低級アルキニル基を、R<sup>2</sup>は、  
 低級アルキル基以外の有機基を表す。または、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>  
 は、窒素原子と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオ  
 キソ基で置換されていても良い飽和または不飽和の5か  
 ら7員の複素環を形成してもよい。)、(2) -C(=O)  
 -NR、(3) -C(OH)R、または(4)置換されていても  
 良い飽和または不飽和の5から7員の複素環基] で表さ  
 れる複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

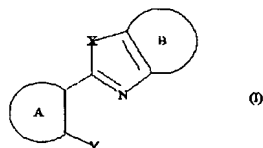
【効果】 一般式 (I) の化合物は、破骨細胞分化誘導



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

【化1】



〔式中、環Aおよび環Bは、それぞれ独立して置換又は無置換の芳香族環を表し、 $-X-$ は、 $-NR^0-$ 、 $-S-$ または $-O-$ を表し、 $R^0$ は、水素原子または低級アルキル基を表し、 $-Y$ は、

(1)  $-NR^1R^2$

(式中、 $R^1$ は置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、または、置換されてもよい低級アルキニル基を、 $R^2$ は、低級アルキル基以外の有機基を表す。または、 $R^1$ と $R^2$ は、窒素原子と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオキソ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成してもよい。)

(2)  $-C(=O)-NR^{1'}R^{2'}$

(式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、それぞれ独立して置換されてもよい低級アルキル基を表す。または、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、窒素原子と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオキソ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成してもよい。)

(3)  $-C(OH)R^{1''}R^{2''}$

(式中、 $R^{1''}$ および $R^{2''}$ は、それぞれ独立して置換されてもよい低級アルキル基を表す。)

(4) 置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環基で表される複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項2】 式 (I) において、 $-R^2$ が、下式 (a) から (g) :

(a) ;  $-R^3$

(b) ;  $-D-R^3$

(c) ;  $-(D)_n-E-F-R^3$

(d) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-D-R^3$

(e) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-C(=O)-CR^6'R^7'-NR^8'-D-R^3$

(f) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-R^9$

(g) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-C(=O)-CR^6'R^7'-NR^8'-R^9$

〔式中、 $-D-$ は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NR^4-$ 、または $-S(=O)_2-$ を表す。 $-E-$ は、アルキレン、アルケニレン、または、アルキニレンを表す。 $-F-$ は、 $-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^5-$ 、 $-NR^5-C(=O)-O-$ 、 $-S(=O)_2-NR^5-$ 、または $-NR^5-S(=O)_2-$ であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^8$ は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基を表す。 $n$ は0または1である。(a)における $R^3$ は、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、ホルミル基、またはシアノ基を意味し、(b)から(e)における $R^3$ は、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルキニル基、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または飽和または不飽和の複素環基を表す。 $R^6$ 、 $R^6'$ 、および $R^9$ は、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルキニル基、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または飽和または不飽和の複素環基を表す。 $R^7$ 、および $R^7'$ は、水素原子、または置換されてもよい低級アルキル基である。また、 $R^6$ と $R^7$ 、 $R^6'$ と $R^7'$ は、結合して置換されてもよいシクロアルカン、置換されてもよいシクロアルケン、または置換されてもよい飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。また、 $R^6$ と $R^8$ 、 $R^6'$ と $R^8'$ 、 $R^8$ と $R^9$ 、および $R^8'$ と $R^9$ は、結合して置換されてもよい飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。〕で表されるか、あるいは $R^2$ が $R^1$ と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオキソ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成してもよい、請求項1記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項3】 (式1) において、環Aおよび環Bがそれぞれ独立して置換又は無置換の、0ないし2個の窒素原子を含む6員の芳香族環であり、 $-X-$ は $-NH-$ であり、 $R^1$ は低級アルキル基であり、 $-R^2$ が、下式 (a) から (e) :

(a) ;  $-R^3$

(b) ;  $-D-R^3$

(c) ;  $-(D)_n-E-F-R^3$

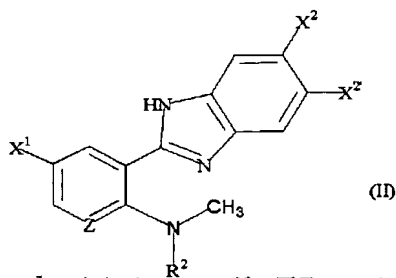
(d) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-D-R^3$

(e) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-R^9$

〔式中、 $D$ は $-C(=O)-$ または、 $-C(=O)-O-$ であり、 $n$ は0または1である。 $E$ 、 $F$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は前記と同義である。〕で表されるか、あるいは $R^2$ が $R^1$ と共に、オキソ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から6員の複素環を形成していてもよい、請求項2記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項4】 式 (II)

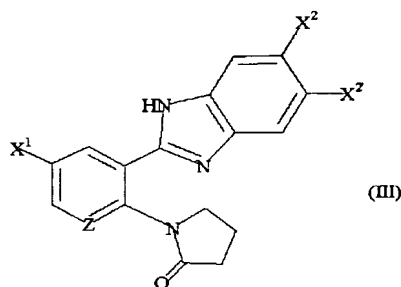
【化2】



〔式中、 $X^1$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基または低級アルキル基を表す。 $X^2$ 、 $X^{2'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を表す。 $Z$  は  $-CH=$  または窒素原子を表す。 $R^2$  は前記と同義である。〕で表される請求項 1 から 3 記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】式 (III)

【化 3】



〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^{2'}$ 、および  $Z$  は前記と同義である。〕で表される請求項 1 から 3 記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項 6】 請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 7】 請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する破骨細胞分化誘導抑制剤および／または骨破壊抑制剤。

【請求項 8】 請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗炎症剤、抗リウマチ薬および／または骨再生不全を伴う疾患の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規な複素環誘導体に関する。詳しくは、リウマチなどの炎症性疾患の治療薬として用いる複素環誘導体および当該化合物を有効成分として含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、抗炎症薬や抗リウマチ薬として多くの非ステロイド性抗炎症薬が用いられている。これら

はシクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジンの生成を阻止することが効果の一因であるといわれている (Allergy Clin. Immunol., 第 58 巻、691 項

(1976))。また、多くの新規な非ステロイド性抗炎症薬についてもシクロオキシゲナーゼを阻害するものについて探索が行われている。しかしながら、従来の非ステロイド性抗炎症薬では炎症の腫れや痛みの軽減といった作用は有するものの、関節炎における骨組織破壊の進行を阻止することができない。それだけでなく、消化管障害等の副作用も特に長期投与の場合にしばしば問題となる。骨組織破壊抑制作用を持つ本質的な炎症治療効果を有し、副作用の無い新規な医薬はいまだ知られていない。また、ベンズイミダゾール骨格、ベンズチアゾール骨格、あるいはベンズオキサゾール骨格を有する医薬としては、特開平 8-73438、US 5,496,826 (Watson, et al. March 5, 1996) に、抗痙攣作用を有する  $N$ -フェニルアミド化合物、 $N$ -[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]メトキシアセタミドなどが記載されている。さらに、特開 2000-281577 には、プロテオグリカン生成促進作用を有する 2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]- $N$ , $N'$ -ジメチルアセトアミド、特開平 8-231514 には抗腫瘍剤や抗菌剤として有用なアルキルアミド基で置換されたフェニルベンズイミダゾール化合物、特表平 2000-506529 にはタキキニン拮抗作用を有するメチルフェニルあるいはメトキシフェニル基で置換されたベンズイミダゾール化合物が開示されている。しかし、上記文献には骨組織破壊抑制作用を持つ本発明の化合物は開示されていない。また、J. Lumin. 249(1999) には、 $N$ -[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]- $N$ , $N'$ -ジメチルアミンの製造方法、J. Med. Chem. 697(1970) には、同化合物が抗ウイルス作用を有することが記載されているが、破骨細胞分化誘導抑制作用等については一切記載されていない。

【0003】

【発明の解決しようとする課題】 本発明の目的は、破骨細胞分化誘導抑制作用等を有する新規な医薬の創製である。

【0004】

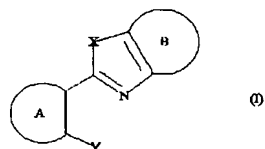
【課題を解決するための手段】 リウマチ性の関節炎部位では破骨細胞の分化誘導が見られ、破骨細胞により骨破壊が進行していることが報告されている。本発明者らは日本骨代謝学会誌、(日本骨代謝学会誌、第 12 巻、188 頁 (1994)) に報告されている破骨細胞分化誘導系を用い、破骨細胞分化誘導抑制能を持つ化合物を探索した結果、ベンズイミダゾール等を有する一群の複素環誘導体が、強い作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】 すなわち、本発明は、下記一般式 (I) を有する複素環誘導体またはその薬学上許容される塩、さらにはそれを有効成分として含有する医薬に関するものであ

る。

[1] 式 (I)

【化4】



[式中、環Aおよび環Bは、それぞれ独立して置換又は無置換の芳香族環を表し、 $-X-$ は、 $-NR^0-$ 、 $-S-$ または $-O-$ を表し、 $R^0$ は、水素原子または低級アルキル基を表し、 $-Y$ は、

(1)  $-NR^1R^2$

(式中、 $R^1$ は置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、または置換されてもよい低級アルキニル基を、 $R^2$ は、低級アルキル基以外の有機基を表す。または、 $R^1$ と $R^2$ は、窒素原子と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成してもよい。)

(2)  $-C(=O)-NR^1R^2$

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して置換されてもよい低級アルキル基を表す。または、 $R^1$ および $R^2$ は、窒素原子と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成してもよい。)

(3)  $-C(OH)R^1R^2$

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して置換されてもよい低級アルキル基を表す。)

(4) 置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環基で表される複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

[2] 式 (I) において、 $-R^2$ が、下式 (a) から

(g) :

(a) ;  $-R^3$

(b) ;  $-D-R^3$

(c) ;  $-(D)_n-E-F-R^3$

(d) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-D-R^3$

(e) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-D-R^3$

(f) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-R^9$

(g) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-R^9$

[式中、 $-D-$ は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NR^4-$ 、または $-S(=O)_2-$ を表す。 $-E-$ は、アルキレン、アルケニレン、または、アルキニレンを表す。 $-F-$ は、 $-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^5-$ 、 $-NR^5-C(=O)-O-$ 、 $-S(=$

$O)_2-NR^5-$ 、または $-NR^5-S(=O)_2-$ であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、および $R^8'$ は、同一または異なっており、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基を表す。 $n$ は0または1である。(a)における $R^3$ は、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、ホルミル基、またはシアノ基を意味し、(b)から(e)における $R^3$ は、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルキニル基、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または飽和または不飽和の複素環基を表す。 $R^6$ 、 $R^6'$ 、および $R^9$ は、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルキニル基、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または飽和または不飽和の複素環基を表す。 $R^7$ 、および $R^7'$ は、水素原子、または置換されてもよい低級アルキル基である。また、 $R^6$ と $R^7$ 、 $R^6'$ と $R^7'$ は、結合して置換されてもよいシクロアルカン、置換されてもよいシクロアルケン、または置換されてもよい飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。また、 $R^6$ と $R^8$ 、 $R^6'$ と $R^8'$ 、 $R^8$ と $R^9$ 、および $R^8'$ と $R^9$ は、結合して置換されてもよい飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。]で表されるか、あるいは $R^2$ が $R^1$ と共に、ハロゲン原子、水酸基またはオキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成してもよい、請求項1記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

[3] (式1) において、環Aおよび環Bがそれぞれ独立して置換又は無置換の、0ないし2個の窒素原子を含む6員の芳香族環であり、 $-X-$ は $-NH-$ であり、 $R^1$ は低級アルキル基であり、 $R^2$ が、下式 (a) から

(e) :

(a) ;  $-R^3$

(b) ;  $-D-R^3$

(c) ;  $-(D)_n-E-F-R^3$

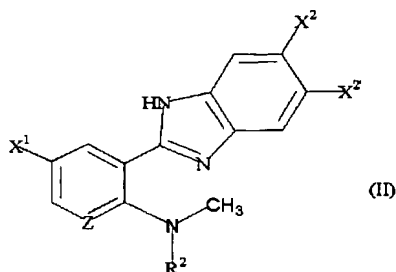
(d) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-D-R^3$

(e) ;  $-C(=O)-CR^6R^7-NR^8-R^9$

[式中、 $D$ は $-C(=O)-$ または、 $-C(=O)-O-$ であり、 $n$ は0または1である。 $E$ 、 $F$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は前記と同義である。]で表されるか、あるいは $R^2$ が $R^1$ と共に、オキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から6員の複素環を形成していてもよい、請求項2記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

[4] 式 (II)

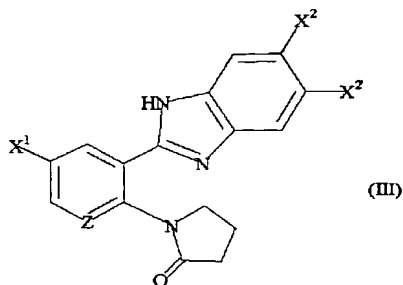
【化5】



[式中、 $X^1$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基または低級アルキル基を表す。 $X^2$ 、 $X^{2'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を表す。 $Z$  は $-CH=$ または窒素原子を表す。 $R^2$  は前記と同義である。]で表される [1] から [3] 記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

[5] 式 (III)

[化6]



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^{2'}$ 、および $Z$ は前記と同義である。]で表される [1] から [3] 記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩。

[6] [1] から [5] のいずれかに記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[7] [1] から [5] のいずれかに記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、破骨細胞分化誘導抑制剤および／または骨破壊抑制剤。

[8] [1] から [5] のいずれかに記載の複素環誘導体またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗炎症剤、抗リウマチ薬および／または骨再生不全を伴う疾患の治療薬。

【0006】(置換基の定義) 本明細書において、「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「低級アルキルチオ基」、「低級アルコキシカルボニル基」、「低級アルキルカルボニル基」、「低級アルキルカルボニルオキシ基」、「低級アルキルスルフェニル基」、または「低級アルキルスルホニル基」における低級アルキルは、炭素数1から6の直鎖または分枝状のアルキルを意味する。すなわち、「低級アルキル基」とし

ては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基が例示される。「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基などが例示される。

「低級アルキルチオ基」としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基などが例示される。「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基などが例示される。

「低級アルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、イソブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、またはピパロイル基などが例示される。「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ペンタノイルオキシ基などが例示される。「低級アルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、イソブタンスルホニル基などが例示される。「低級アルキルスルフェニル基」としては、メタンスルフェニル基、エタンスルフェニル基、プロパンスルフェニル基、イソブタンスルフェニル基などが例示される。「低級アルケニル基」は、炭素数2～6の直鎖または分枝状のアルケニル基を意味し、ビニル基、アリール基、ブテニル基などが例示される。「低級アルキニル基」は、炭素数2～6の直鎖または分枝状のアルキニル基を意味し、プロパルギル基、エチニル基などが例示される

【0007】「置換又は無置換の芳香族環」としては、例えば環構成原子数5～14の芳香族環が挙げられ、具体的にはベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、チオフェン環、ピロール環、フラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、インドール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソキサゾール環、イソチアゾール環、チアゾ

ール環、オキサゾール環、ベンズイミダゾール環、ベンズチアゾール環またはベンズオキサゾール環などが挙げられる。「アリール基」は、上記「置換または無置換の芳香族環」上の炭素原子または窒素原子を結合位置とする一価基である。「飽和または不飽和複素環」としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子、および/または、1または2個の酸素原子で酸化されていてもよい硫黄原子を含有する1～3環の5～7員環の飽和複素環基または不飽和複素環基が挙げられ、具体的にはフラン、テトラヒドロフラン、ピラン、テトラヒドロピラン、チオフェン、チオフェン 1, 1-ジオキシド、ピロール、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、イミダゾール、テトラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ビリジン、ピロリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、キノリン、イソキノリン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン 4-オキシド、ピペラジン、ピペリジン、などである。

「飽和または不飽和複素環基」は、上記「飽和または不飽和複素環」上の炭素原子または窒素原子を結合位置とする、一価基である「シクロアルカン」とは、シクロC<sub>3-7</sub>アルキル、すなわち、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどを意味する。

「低級シクロアルキル基」とは、上記「シクロアルカン」の一価基である。「低級シクロアルキルオキシ基」、「低級シクロアルキルカルボニル基」、「低級シクロアルキルカルボニルオキシ基」、「低級シクロアルキルオキシカルボニル基」とは、それぞれ低級シクロアルキル基が結合したオキシ基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基を表す。「シクロアルケン」とは、シクロC<sub>3-7</sub>アルケン、すなわち、シクロヘキセン、シクロペンテンなどを意味する。「低級シクロアルケニル基」とは、上記「シクロアルケン」の一価基である。「低級シクロアルケニルオキシ基」、「低級シクロアルケニルカルボニル基」、「低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基」、「低級シクロアルケニルオキシカルボニル基」とは、それぞれ低級シクロアルケニル基が結合したオキシ基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基を表す。

【0008】「アルキレン」は、直鎖または分枝の炭素数1から6の飽和の2価基を意味し、たとえば、メチレン、1, 2-エチレン、1, 1-エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどが挙げられる。「アルケニレン」は、直鎖または分枝の炭素数2から6で、1から2の二重結合を有する2価基を意味し、たとえば、シスまたはトランスビニレン、ビニリデン、シスまたはトランス-1-プロペニレン、シスまたはトランス-2-ブチニレン、シスまたはトランス-3-ブチニレン、シスまたはトランス-1-ペンテニレン、シスまたはトラン

ス-2-ペンテニレン、シスまたはトランス-3-ペンテニレン、シスまたはトランス-4-ペンテニレン等が挙げられる。「アルキニレン」は、直鎖または分枝の炭素数2から6で、1から2の三重結合を有する2価基を意味し、たとえば、エチニレン、プロピニレン、2-ブチニレン、3-ペンチニレン、4-メチル-3-ペンチニレンなどが挙げられる。

【0009】「低級ハロアルキル基」とは、1から5の同一または異なるハロゲン原子で置換された低級アルキル基であり、トリフルオロメチル、2-トリフルオロエトキシ、クロロメチル、2-クロロエチルなどが挙げられる。「低級ハロアルコキシ基」は、1から5の同一または異なるハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基であり、トリフルオロメトキシ、2-クロロエトキシ、2-トリフルオロエトキシなどが挙げられる。

【0010】(式(I)の説明)一般式(I)の環Aにおいて、「置換又は無置換の芳香族環」の好適なものは窒素原子を0から2個含む5または6員環芳香族環であり、好ましくは、ベンゼン環、ビリジン環、ピリミジン環、チアゾール環、またはイミダゾール環などが挙げられ、特に好適なのはビリジン環、またはベンゼン環である。環Bにおいて、「置換又は無置換の芳香族環」の好適なものは窒素原子を0から2個含む6員環芳香族環であり、好ましくは、ベンゼン環、またはビリジン環などが挙げられ、特に好適なのはベンゼン環である。環A/環Bが置換されている場合の芳香族環の好適な置換基としては、下記のa)またはb)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換していてもよい。

a) ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルファモイル基、水酸基、カルバモイル基

b) 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルスルホニル基〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、水酸基、またはカルボキシ等群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。〕

特に好適な置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルチオ基である。環Aの置換基としてさらに好適な置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基であり、これらが1ないし2個置換しているものが好ましい。具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基、シアノ基である。環Bの置換基としてさらに好適な置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基であり、これらが

1ないし2個置換しているものが好ましい。具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基であり、特に好適なものは塩素原子である。

【0011】式(I)においてXは、好ましくは $-NR^O-$ であり、好ましい $R^O$ は、水素原子、メチル基、エチル基である。特に好適な $R^O$ は水素原子である。

【0012】Yが「置換されてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環基」で表されると、Yは好ましくは、2-イミダゾリル基、5-テトラゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基である。Yにおいて、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$ 、または $R^{8'}$ における低級アルキル基の置換基としては、下記のa)またはb)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換していてもよい。

a) ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基

b) 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、[この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

【0013】 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、または $R^{8'}$ における低級アルケニル基、または低級アルキニル基の置換基としては、上記の低級アルキル基の置換基と同じものが挙げられる。 $R^1$ と $R^2$ または、 $R^{1'}$ と $R^{2'}$ が窒素原子と共に形成する「ハロゲン原子、水酸基またはオキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環」としては、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピロリン、ピペラジノン、などが好適な例示とされる。さらに好ましい置換基は、水酸基またはオキシ基である。 $R^1$ と $R^2$ が窒素原子と共に形成する「ハロゲン原子、水酸基またはオキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環」としてさらに好ましくは、それぞれ無置換またはオキシ基、水酸基で置換されたピロリジン、ピロリンが挙げられる。なかでも、2-オキソピロリジン、2-オキソ3-ピロリンが特に好適なものとして挙げられる。また、好適な $R^1$ として、具体的にメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、3-プロペニル基が挙げられる。特に好適なものはメチル基である。好適な $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{1''}$ 、または $R^{2''}$ としては、メチル基、エチル基などの低級アルキル基が挙げられる。

【0014】 $R^4$ 、または $R^5$ の好適な例としては、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。 $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ の好適な例としては、水素原子、あるいは

メチル基、エチル基が挙げられる。また、別の好適な例として、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ が、それぞれ $R^6$ 、 $R^{6'}$ と共に、「置換されてもよいシクロアルカン」、または「置換されてもよい飽和または不飽和の複素環を形成する」場合が挙げられる。好ましい置換基としては、以下のa)またはb)が挙げられる。

a) ハロゲン原子、シアノ基、オキシ基、水酸基、などが挙げられる。

b) 低級アルキル基、低級アルコキシ基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

特に好ましい「置換されてもよいシクロアルカン」は、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンである。特に好ましい「置換されてもよいシクロアルカン」としては、「置換されてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環」としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペラジノンなどが好適な例示とされる。

【0015】 $R^8$ または $R^{8'}$ の好適な例としては、メチル基、エチル基などが挙げられる。また、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ がそれぞれ $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^9$ といっしょになって形成する「置換されてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環」としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペラジノン、アゼチジン、チアゾリジンなどが好適な例示とされる。好ましい置換基としては、以下のa)またはb)が挙げられる。

a) ハロゲン原子、シアノ基、オキシ基、水酸基、などが挙げられる。

b) 低級アルキル基、低級アルコキシ基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

$R^6$ 、 $R^{6'}$ 、および $R^9$ は、好ましくは、同一または異なって、水素原子、または、置換されてもよい低級アルキル基である。

【0016】 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^9$ において、低級アルキル基の置換基としては、下記のa)からe)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換していてもよい。

a) ハロゲン原子、シアノ基、メルカプト基、カルボキシル基、水酸基、スルホ基、オキシ基、チオキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいグアニジノ基、アシル基、アシルオキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基

b) 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカ



ルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。〕

【0017】c) 低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、または低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ 、 $-SCH_2R^a$

(式中、 $R^a$ はフェニル基、または単環の複素環基を表す。フェニル基、または単環の複素環基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、シアノ基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)、低級シクロアルキル基

(低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。〕

d) :  $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ 、 $-SCH_2R^a$

(式中、 $R^a$ は前記と同義である。)

e) アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキシ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。〕

【0018】 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$  および  $R^9$  において、「アルケニル基」、「アルキニル基」の置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低

級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ 、 $-SCH_2R^a$  (式中、 $R^a$ は前記と同義である。)などが挙げられる。

【0019】 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、および  $R^9$  において、「シクロアルキル基」の置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

【0020】 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、および  $R^9$  において、「アリール基」、「飽和または不飽和の複素環基」の置換基としては、下記のa)からc)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換されていてもよい。

a) ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいグアニジノ基、置換されてもよいアミジノ基、水酸基、オキシ基、チオキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、スルホ基、置換されてもよいスルファモイル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基

b) :  $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$

〔式中、 $R^a$ は、前記と同義である。〕

【0021】c) 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルスルホニル基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、メルカプト基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されてもよいスルファモイル基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ 、 $-SCH_2R^a$  (式中、 $R^a$ は前記と同義である。)、低級シクロアルキル基、

(低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。)

低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、および低級アルキルチオ基、等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。〕

d) アルケニル基

〔アルケニル基は、例えばハロゲン原子、シアノ基、メ

ルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいグアニジノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ および $-SCH_2R^a$ （式中、 $R^a$ は前記と同義である。）等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

e) アルキニル基

[アルキニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ および $-SCH_2R^a$ （式中、 $R^a$ は前記と同義である。）等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

【0022】 f) アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキソ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

g) 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

【0023】 アシル基としては、例えば、以下のa) またはb) で表されるアシル基等が挙げられる。

a) 低級アルキルカルボニル基、または低級アルキルスルホニル基

[この群の各基は、ハロゲン原子、シアノ基、 $-R^a$ 、

$-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OCH_2R^a$ 、 $-SCH_2R^a$ （式中、 $R^a$ は前記と同義）、低級シクロアルキル基（低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。）、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

b) それぞれ、シクロアルキル基、アリール基、または複素環基のいずれかが結合したカルボニル基、またはスルホニル基

[この群の各基は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、または低級アルコキシカルボニル等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

アシル基としては、具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル等が挙げられる。また、アシルオキシ基とは、アシル基が結合したオキシ基をいう。

【0024】 「置換カルバモイル基」、「置換スルファモイル基」、または「置換ウレイド基」における置換基としては、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基などが挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換カルバモイル基としては、具体的にはジエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、等が挙げられる。置換スルファモイル基としては具体的にはエチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等が挙げられる。置換ウレイド基としては、3-メチルウレイド基などが挙げられる。

【0025】 「置換アミノ基」、または「置換グアニジノ基」における置換基としては、例えば以下のa) からc) で表されるアシル基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。

a) アシル基

b) アルキル基、アルコキシカルボニル基

[この群の各基はハロゲン原子、シアノ基、 $-R^a$ （式中、 $R^a$ は前記と同義である。）、低級シクロアルキル基、（低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。）低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基等の群から任意に選ばれる

1または複数の基で置換されてもよい。]

c) シクロアルキル基、アリール基、または複素環基、  
[この群の各基は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

具体的な置換アミノ基としては、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミノ、2-ブチルアミノ、メチルアミノ、2-メチル-1-プロピルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

【0026】好適なYとしては、以下のa) からe) が挙げられる。

a)  $-NR^{10}CO-R^{11}$

[ $R^{10}$ は低級アルキル基；低級アルケニル基であり、 $R^{11}$ は、低級アルキル基；ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、または水酸基で置換された低級アルキル基；低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級ハロアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、またはエチレンジオキシ基で置換されてもよいアリール基；である。]

b)  $-NR^{10}-D'-E-F-R^{12}$

[ $R^{10}$ 、E、Fは前記と同義である。D'は、 $-C(=O)$ または、 $-S(=O)_2$ である。 $R^{12}$ は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級アルコキシ基；低級ハロアルコキシ基； $-R^a$ 、 $-O-R^a$ 、 $-CH_2-R^a$  ( $R^a$ は前記と同義である。)で置換された低級アルキル基；低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級ハロアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、またはエチレンジオキシ基で置換されてもよいアリール基；窒素原子がアシル基で置換されてもよい飽和の複素環；である。]

c) ;  $-NR^{10}-C(=O)-CHR^{13}-NR^{14}-R^{15}$

[ $R^{10}$ は前記と同義である。 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ は、それぞれ同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基を表す。あるいは $R^{14}$ と $R^{15}$ は、結合してオキシ基で置換されてもよい複素環を表す。 $R^{13}$ は、以下の基で置換されてもよい低級アルキル基である。：カルボキシル基、水酸基、スルホ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいグアニジノ基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよい低級チオキシ基、置換されてもよい低級アルキルスルホニル基、置換されてもよい低級アルキルスルフェニル基、飽和または不飽和の複素環]

d) ;  $-NR^{10}-C(=O)-CHR^{13}-NR^{14}-D''-R^{12}$

[ $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ は前記と同義である。D''は $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-O-$

である。]

e) ;  $-NR^{16}R^{17}$

[ $R^{16}$ と $R^{17}$ は、窒素原子とともに、水酸基またはオキシ基で置換されていてもよい飽和または不飽和の5から7員の複素環を形成する。]

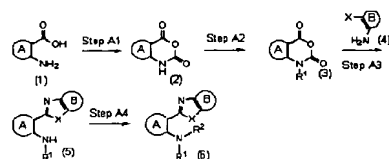
【0027】(異性体) 本発明の式 (I) で表される複素環誘導体は、全ての幾何異性体、光学異性体を含む概念であり、純粋な異性体として、またそれらの混合物として使用しうる。

(塩) 本発明の複素環誘導体は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。また、本発明には、複素環誘導体の薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物、およびあらゆる態様の結晶形のものも含まれる。

【0028】(製造方法) 本発明の複素環誘導体またはその異性体は、例えば以下の方法によって製造できる。

製造方法A：一般式 (6) で表される複素環誘導体の合成法

【化7】



(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ およびXは前記と同義である。)

【0029】Step A1：一般式 (1) の化合物を適当な溶媒中で塩基 (例えばトリエチルアミン等) 存在下、塩化トリクロロアセチル、トリホスゲン等と反応させることによって、一般式 (2) の化合物を製造する工程。一般式 (1) の化合物に対して不活性溶媒中、必要であれば塩基存在下に、シントンとして一酸化炭素と同等である物質を通常-20℃～還流温度で1～48時間反応させることにより一般式 (2) の化合物に導くことが出来る。ここで不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロ

ロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル等の極性有機溶媒類の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類などである。シントンとして一酸化炭素と同等である物質としてはホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンやジアルキル炭酸などが挙げられる。また、以下の文献、または文献に引用されている方法によっても一般式(2)で表される化合物は製造することができる(Synthesis, 505(1980), Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky and A.J. Boulton Eds., Academic Press, Vol. 28, 127(1981))。

【0030】Step A2: 一般式(2)の化合物の窒素原子に置換基 $R^1$ を導入し、一般式(3)の化合物を製造する工程。市販のものか、Step A1によって製造される一般式(2)の化合物に不活性溶媒中、塩基を通常-78℃~50℃で1~48時間作用させた後、ハロゲン化 $R^1$ を通常-78℃~50℃で1~48時間作用させることにより、一般式(3)の化合物を製造することが出来る。ここで不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒類の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム $t$ -ブトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。ハロゲン化 $R^1$ としては例えば、メチルヨード、エチルヨード等の低級アルキルハライド、エチル- $\beta$ -ブロモ酢酸、エチル2-ブロモプロピオン酸等の $\omega$ -ハロゲノエステル類、ブロモアセトニトリルなどの $\omega$ -ハロゲノニトリル類が挙げられる。

【0031】Step A3: 一般式(3)の化合物と一般式

(4)の化合物を不活性溶媒中、室温から還流温度で付加縮合反応させ、一般式(5)の化合物を得ることが出来る。ここで、不活性溶媒としては酢酸、プロピオン酸、ギ酸等の有機酸が好ましく、塩化水素、硫酸、臭化水素等の鉱酸や酢酸、ギ酸メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸を含んだ、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素

類、ジメチルスルホキシド等の極性有機溶媒類、水の単独又はこれらの混合溶媒などである。

【0032】Step A4: 一般式(5)の化合物のアミノ基に置換基 $R^2$ を導入し、一般式(6)の化合物を製造する工程。以下に4つの方法を例示する。尚、 $R^2$ における官能基は、必要に応じて、保護基によって保護されていてもよい。保護基としては、例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc.)に記載されたものを用いることができる。

#### 方法1

一般式(5)で表される化合物に対して、各種ハロゲン化アシル類、ハロゲン化スルホニル類、ハロゲン化アシルアミノ酸、シアニ化ハロゲンまたは酸無水物と溶媒の存在下又は不存在下に、塩基の存在下、必要に応じて相間移動触媒を用い、通常0℃~50℃で1~48時間反応させ置換基 $R^2$ を導入する。ここで溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒類の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、等の無機塩基類、カリウム $tert$ -ブトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルコラート類などである。相間移動触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩、18-クラウン-6-エーテル等のクラウンエーテル類などである。なお、必要であれば、前記の反応(置換基 $R^2$ の導入)に続き、塩基存在下、アルコール等の溶媒を用いて加水分解を行う。通常は、0℃から還流温度の間で、塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩・重炭酸塩、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属水酸化物、テトラブチルアンモニウムフロリド等を用いる。溶媒としては通常の加水分解に使用されるもので、メタノール、エタノール、イソ

ブタノール、ブタノールのようなアルコール類、水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類を単独若しくは混合溶媒として用いることができる。

#### 【0033】方法2

一般式 (5) の化合物とカルボン酸誘導体に、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、必要であれば塩基を加えたのち、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～室温で1～48時間反応させることにより一般式 (6) の化合物を製造することができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBU、DBN、DABCO、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類などである。相間移動触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩、18-クラウン-6-エーテル等のクラウンエーテル類などである。縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に表記されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、2,2'-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホスフィンの組み合わせ、N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドのようなリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィンのようなホスフィンの組み合わせ、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類などが挙げられる。

#### 【0034】方法3

一般式 (5) で表される化合物と混合酸無水物とを反応させ、一般式 (6) で表される化合物を製造する方法である。すなわち、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温において、不活性溶媒中塩基存在下のカルボン酸誘導体に対して、低級アルコキシまたはアリールオキシカルボニルハライドを

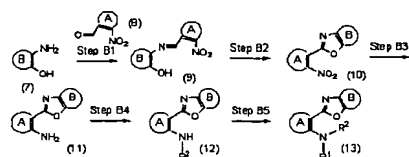
反応させ、任意に至適の時間を経た後、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温において、一般式 (5) で表される化合物または不活性溶媒中の一般式 (5) で表される化合物を加え、一般式 (6) で表される化合物へと導く方法である。ここで不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBU、DBN、DABCO、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、等の無機塩基類、カリウムtert-ブトキシドなどである。

#### 【0035】方法4

置換基  $R^2$  がホルミル基 (CHO基) である時、Journal of Organic Chemistry 1311(1984)や Synlett 659(1992)に示されたVilsmeier型の中間体を経る方法、Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2892(1983)に示されたギ酸を用いる方法、ギ酸-酢酸を用いる方法、Comprehensive Organic Transformations (R.C.Larock, VCH publishers, inc.)に示された方法等を用いて一般式 (6) で表される化合物を製造することができる。一般式 (6) の化合物の置換基  $R^2$  が保護された基を持つ場合、所望により脱保護を行うことができる。この脱保護は一般的な方法によって行うことができ、例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc.)に記載の方法を用いる。一般式 (6) の化合物の置換基  $R^2$  が、一級または二級アミン又は水酸基を含む場合、Step A4の方法1に準じて、置換基  $R^2$  の一級または二級アミン又は水酸基を置換することができる。この場合、一般式 (6) の化合物の置換基  $R^2$  が保護された基を持つ場合、所望により脱保護を行うことができる。この脱保護は一般的な方法によって行うことができ、例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc.)に記載の方法を用いる。

【0036】製造方法B：一般式 (13) で表される複素環誘導体の合成法

#### 【化8】



(式中、A、B、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同義である。)

【0037】Step B1：一般式 (7) の化合物と一般式 (8) の化合物を付加縮合させ、一般式 (9) の化合物を製造する工程。一般式 (7) で表される化合物と一般式

(8) で表される化合物を不活性溶媒中、室温から還流温度で反応させ、一般式 (9) で表される化合物を得ることが出来る。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、不活性溶媒としては、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルムなどのハロゲン炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒の単独又はこれらの混合溶媒などである。

【0038】Step B2：一般式 (9) で表される化合物を、通常-78℃から200℃において、不活性溶媒中、酸化剤存在下で処理することにより環化させ、一般式 (10) で表される化合物を得ることができる。ここで不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒の単独又はこれらの混合溶媒などである。酸化剤としては、酸化銀(I)、酸化マンガン(IV)などである。また、この環化は、Tetrahedron Letters 2621(1997)、Tetrahedron Letters 8869 (1996)、Journal Heterocyclic Chemistry 1539 (1998)、Synthetic Communications 1537 (1988)、Heterocycles 1279 (1980) に示された方法等を用いて行うことも出来る。

Step B3：Comprehensive Organic Transformations (R.C.Larock, VCH publishers, inc.)に示された方法等を用いて、一般式 (10) の化合物のニトロ基を還元し、

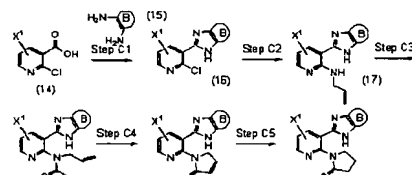
一般式 (11) で表される化合物を製造することが出来る。

Step B4：Step A4に準じて、一般式 (11) の化合物のアミノ基に置換基R<sup>2</sup>を導入し、一般式 (12) で表される化合物を製造することが出来る。

Step B5：Step A2に準じて、一般式 (12) で表される化合物にアミノ基に置換基R<sup>1</sup>を導入し、一般式 (13) の化合物を製造することが出来る。

【0039】製造方法C：一般式 (20) で表される複素環誘導体の合成法

【化9】



(式中、X<sup>1</sup>およびBは前記と同義である。)

【0040】Step C1：一般式 (14) の化合物と一般式 (15) の化合物から一般式 (16) の化合物を製造する工程。

一般式 (14) で表される化合物と一般式 (15) で表される化合物を、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、必要であれば塩基を加えたのち、通常-20℃～室温で1～48時間反応させる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン(DBU)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類などである。縮合剤としては、実験化学講座22巻(日本化学会編、丸善)に表記されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、2, 2'-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホ

スフィンの組み合わせ、N,N'-ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスフィニッククロリドのようなリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィンのようなホスフィンの組み合わせ、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウダイドのような2-ハロー-1-低級アルキルピリジニウムハライド類などが挙げられる。次に、Step A3と同様にして、上記方法で得られた生成物を一般式（16）で表される化合物に導くことが出来る。

【0041】 Step C2：一般式（16）の化合物とアリルアミンを、密閉された反応容器内で、不活性溶媒の存在下又は不存在下に、通常室温から120℃において反応させて一般式（17）の化合物を得ることが出来る。ここで、不活性溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の極性有機溶媒類、水の単独又はこれらの混合溶媒などである。

【0042】 Step C3：一般式（17）で表される化合物に対して、trans-クロトニルクロライドと不活性溶媒の存在下又は不存在下に、塩基の存在下、通常0℃～50℃で1～48時間反応させクロトニル基を導入し、一般式（18）で表される化合物が製造出来る。ここで不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒類の単独又はこれらの混合溶媒などである。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、等の無機塩基類、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルコラート類などである。

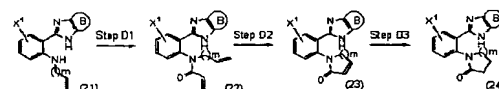
Step C4：Chemical Review 2963（2000）、Tetrahedron 4413（1998）、Angewandte Chemie, International Edition in English 2036（1997）、Journal of the Chemical Society: Perkin Transactions I 371（1998）に示された方法等を用いて、一般式（18）の化合物の環化反応を行い、一般式（19）の化合物を製造することが出来る。

【0043】 Step C5：一般式（19）の化合物に対して、

還元剤と不活性溶媒の存在下、通常0℃～50℃で1～48時間反応させることによって、1,4-還元反応を行い一般式（20）で表される化合物を製造することが出来る。ここで還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ビス（トリフェニルホスフィン）銅（I）、水素化トリ-sec-ブチルホウ素ナトリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素リチウムなどである。不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒類の単独又はこれらの混合溶媒などである。

【0044】 製造方法D：一般式（24）で表される複素環誘導体の合成法

【化10】



（式中、X<sup>1</sup>およびBは前記と同義である。mは、1または2を表す。）

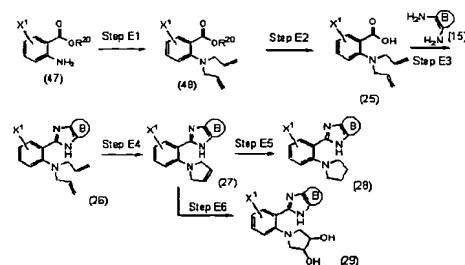
Step D1：Step C3に準じて、一般式（22）の化合物が製造出来る。

Step D2：Step C4に準じて、一般式（23）の化合物が製造出来る。

Step D3：Step C5に準じて、一般式（24）の化合物が製造出来る。

【0045】 製造方法E：一般式（28）および一般式（29）の複素環誘導体の合成法

【化11】



（式中、X<sup>1</sup>は前記と同義である。R<sup>2</sup>は低級アルキル基を示す。）

Step E1：Step A2に準じて、一般式（47）の化合物から一般式（48）の化合物を合成することが出来る。

Step E2：一般式（48）の化合物を溶媒中、塩基存在下

室温から還流温度で1～48時間反応させ、一般式(25)の化合物を得ることが出来る。ここで溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類を単独若しくは混合溶媒として用いることができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基である。

Step E3: Step C1に準じて、一般式(25)の化合物が製造出来る。

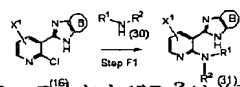
Step E4: Step C4に準じて、一般式(27)の化合物が製造出来る。

Step E5: 一般式(27)で表される化合物に対して、水素雰囲気下、触媒と不活性溶媒の存在下、通常0℃～50℃、1～10気圧で1～48時間反応させることによって、一般式(28)の化合物を製造することが出来る。ここで触媒としては、パラジウム炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムなどである。不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類の単独又はこれらの混合溶媒などである。

Step E6: 一般式(27)で表される化合物から酸化反応を行い一般式(29)で表される化合物を製造することが出来る。この酸化反応は、comprehensive organictansformations (R.C.Larock, VCHpublishers, inc.)に示された方法等を用いて一般式(29)で表される化合物を製造することが出来る。

【0046】製造方法F: 一般式(31)で表される複素環誘導体の合成法

【化12】

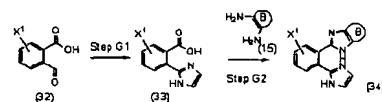


(式中、 $X^1$ 、 $B$ 、 $R^{16}$  および  $R^2$  は前記と同義である。)

Step F1: Step C2に準じて、一般式(31)の化合物を製造することが出来る。

【0047】製造方法G: 一般式(34)で表される化合物の合成法

【化13】



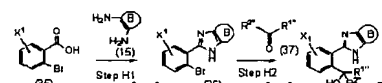
(式中、 $X^1$ および $B$ は前記と同義である。)

Step G1: Journal of the American Chemical Society 5500(1978)に示された方法等を用いて、一般式(32)で表される化合物の環化反応を行い、一般式(33)で表される化合物の製造することが出来る。

Step G2: Step C1の所望の工程と同様にして、一般式(33)で表される化合物と一般式(15)で表される化合物から、一般式(34)で表される化合物を製造することが出来る。

【0048】製造方法H: 一般式(38)で表される化合物の合成法

【化14】



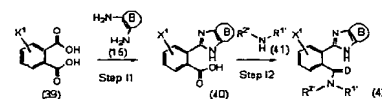
(式中、 $X^1$ 、 $B$ 、 $R^{17}$  および  $R^{27}$  は前記と同義である。)

Step H1: Step C1の所望の工程と同様にして、一般式(35)で表される化合物と一般式(15)で表される化合物から、一般式(36)で表される化合物を製造することが出来る。

Step H2: 一般式(36)で表される化合物に対して、アルキルリチウムと不活性溶媒の存在下、通常-100℃～0℃で1～2時間反応させ、続いて一般式(37)で表される化合物と通常1～5時間反応させることによって、一般式(38)で表される化合物を製造することが出来る。ここでアルキルリチウムとしては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどである。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類の単独又はこれらの混合溶媒などである。

【0049】製造方法I: 一般式(42)で表される化合物の合成法

【化15】



(式中、 $X^1$ 、 $B$ 、 $R^{17}$  および  $R^{27}$  は前記と同義である。)

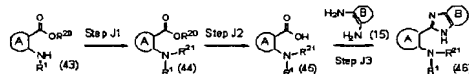
Step I1: Step C1に準じて、一般式(39)で表される化合物と一般式(15)で表される化合物から、一般式(40)で表される化合物を製造することが出来る。

Step I2: Step C1で示されている、縮合剤を用いてアミド結合を形成する工程に準じて、一般式(40)で表さ



れる化合物と一般式(41)で表される化合物から、一般式(42)で表される化合物の製造することが出来る。

【0050】製造方法J：一般式(46)で表される化合物の合成法



(式中、A、B、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>は前記と同義である。またはR<sup>21</sup>は、低級アルキル基、および低級アルキレン基を示す。)

Step J1：Step A2に準じて、一般式(44)の化合物を合成することが出来る。

Step J2：Step E2に準じて、一般式(45)の化合物を合成することが出来る。

Step J3：Step C1に準じて、一般式(46)の化合物を合成することが出来る。

【0051】(医薬用途)本発明の複素環誘導体は、破骨細胞分化誘導抑制作用および/または骨破壊抑制作用を有し、抗炎症薬や抗リウマチ薬として有用である。また、本発明の化合物は骨再生不全を伴う疾患の治療にも有用である。具体的には骨粗鬆症、歯周病、骨転移の癌による骨破壊、高カルシウム血症、人工関節置換術に伴う関節のゆがみの治療に適用できる。

【0052】(製剤)本発明の複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩は、種々の製剤形態(例えば、液剤、固形剤、カプセル剤等)をとりうる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。一般的には有効成分である化合物単独又はそれと慣用の担体と共に経口剤、注射剤、吸入剤、または坐剤とされる。経口剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、軟又は硬カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤などの剤形に製剤化され、これらの製剤は製剤化の常法に準じて調製することができる。注射剤は、常法により調製することができ、例えば、当該化合物を適切な溶剤(例えば、滅菌された水、緩衝液、生理食塩水等)に溶解した後、フィルター等で濾過して滅菌し、次いで無菌的な容器に充填することにより調製することができる。坐剤は、慣用の基剤(例えば、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチン、マクロゴール、ウィテップゾル等)を用いた製剤上の常法によって調製することができる。吸入剤は、製剤上の常套手段に準じて調製することができる。製剤中の当該化合物含量は、剤形、適用疾患などに応じて適宜調整することができる。液状製剤とした場合は凍結保存、又は凍結乾燥等により水分を除去して保存するのが望ましい。凍結乾燥製剤は、用時に注射用蒸留水などを加え、再溶解して使用される。

【0053】上記の製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。さらに、安定化剤(アルブミン、グロブリン、ゼラチン、グリシン、マンニトール、グルコース、デキストラン、ソルビトール、エチレングリコールなど)、溶解補助剤、酸化防止剤、無痛化剤、等張化剤等を含んでいてもよい。

【0054】(投与方法)用量は、年齢、体重等の患者の状態、症状、投与経路により変化するが、通常は成人に対して本発明化合物の有効成分量として、0.05~500.0mg、好ましくは0.5~500.0mgの1日投与量で、1日に1~3回毎日連続投与するか、断続投与もしくは間欠投与法を実施することもできる。

【0055】

【実施例】以下に、本発明の化合物およびその製造方法を実施例を用いて説明する。ただし、これらは、例示のためのものであって、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例等において、使用する略号の意味は以下の通りである。

THF：テトラヒドロフラン

Boc：t-ブトキシカルボニル

【0056】実施例1

N-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ブロモフェニル]-N-メチルアセトアミド

【化16】



5℃に冷却した2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ブロモ-N-メチルアニリン(2.27g)のピリジン(25ml)溶液にアセチルクロライド(801μl)を滴下し、25℃下48時間反応を行った。反応混合物を2N HCl水溶液(400ml)に移し、酢酸エチル(100mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をイソプロパノール(3ml)に溶かし、この溶液に炭酸カリウム(464mg)を加え、12時間反応を行った。反応混合物を水(30ml)に移し、酢酸エチル(10mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンにて残渣の結晶化を行った。これによって表題化合物(1.58g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.65(s, 3H), 3.01(s, 3H), 7.20-7.27(m, 2H), 7.49(d, J=8.5Hz, 1H), 7.57-7.67(m, 2H), 7.80(dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 8.18(d, J=2.3Hz, 1H). MS (EI) : 343 (M<sup>+</sup>, 61%).

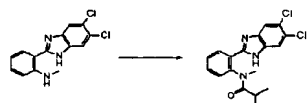
Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O: C, 55.83; H, 4.10; N, 12.21.

Found: C, 55.79; H, 4.42; N, 11.88.

【0057】実施例2

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N,2-ジメチルプロパンアミド

【化17】



25℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(290 mg)のピリジン(3 ml)溶液に対し、塩化イソブチリル(100 μl)を滴下した。14時間攪拌した後、水(60 ml)に注ぎ、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、白色油状物を得た。これに、炭酸カリウム(1.38 g)とイソプロパノール(10 ml)を加えて、窒素雰囲気下室温で、36時間攪拌した。炭酸カリウムを濾取によって取り除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題化合物(125 mg)を白色固体として得た。

Mp: 284-285℃.

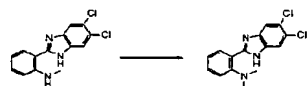
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.58(d, J=6.7Hz, 3H), 0.84(d, J=6.7Hz, 3H), 2.24(m, 1H), 3.10(s, 3H), 7.53-7.96(m, 6H), 13.05(br, 1H).

IR(KBr): 1628, 1448, 1377, 1288, 1115, 1094 cm<sup>-1</sup>.

【0058】実施例3

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルニコチンアミド

【化18】



25℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(290 mg)のピリジン(5 ml)溶液に対し、塩化ニコチノイル塩酸塩(231 mg)を加えた。12時間攪拌した後、飽和重曹水(60 ml)に注ぎ、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出し、有機層を水(50 ml×2)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(150 mg)を白色固体として得た。

Mp: 236-237℃.

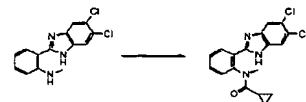
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.30(s, 3H), 7.07-7.12(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 4.2-8.10(m, 7H), 8.35(d, J=3.1Hz, 1H), 12.90(br, 1H).

IR(KBr): 1611, 1446, 1382, 1300, 1098 cm<sup>-1</sup>.

【0059】実施例4

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド

【化19】



10℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(290 mg)のピリジン(4 ml)溶液に対し、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.11 ml)を滴下した。12時間攪拌した後、飽和重曹水(60ml)に注ぎ、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出し、有機層を水(50 ml×2)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、白色油状物を得た。これに、炭酸カリウム(1.38 g)とイソプロパノール(10 ml)を加えて、窒素雰囲気下室温で、12時間攪拌した。炭酸カリウムを濾取によって取り除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題化合物(60 mg)を白色固体として得た。

Mp: 243-244.5℃.

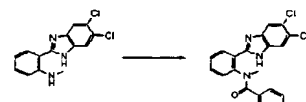
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.12-0.25(m, 3H), 0.40-0.46(m, 1H), 0.59-0.63(m, 1H), 3.18(s, 3H), 7.55-7.98(m, 6H), 12.92(br, 1H).

IR(KBr): 1625, 1446, 1379, 1294, 1118, 773 cm<sup>-1</sup>.

【0060】実施例5

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルイソニコチンアミド

【化20】



25℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(290 mg)のピリジン(5 ml)溶液に対し、塩化イソニコチノイル塩酸塩(231 mg)を加えた。終夜攪拌した後、飽和重曹水(60 ml)に注ぎ、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(280 mg)を白色固体として得た。

Mp: 262-263℃.

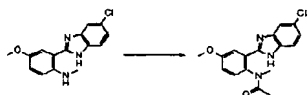
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.29(s, 3H), 6.86(d, J=1.7Hz, 2H), 7.42-7.98(m, 6H), 2.9(d, J=1.7Hz, 2H), 12.96(br, 1H).

IR(KBr): 1618, 1594, 1447, 1381, 1300, 1100 cm<sup>-1</sup>.

【0061】実施例6

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシフェニル]-N-メチルアセトアミド

【化21】



25℃下、2-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メトキシ-N-メチルアニリン(540 mg)のピリジン(5 ml)溶液に対して、塩化アセチル(0.4 ml)を滴下した。2時間攪拌した後、飽和食塩水(60 ml)に注ぎ、酢酸エチル(80 mlx3)で抽出し、有機層を水(100 mlx2)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣に、炭酸カリウム(2.6 g)とイソプロパノール(20 ml)を加えて、窒素雰囲気下60℃で、8時間攪拌した。炭酸カリウムを濾取によって取り除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製し、白色固体を得た。この固体をヘキサンで洗浄し、表題化合物(350 mg)を得た。

Mp: 173-178℃(dec.).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.63(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.88(s, 3H), 7.17(dd, J=2.9, 8.8Hz, 1H), 7.24(dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 7.42(d, J=8.6Hz, 1H), 7.48(d, J=2.9Hz, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 12.87(br, 1H).

IR(KBr): 1363, 1504, 1439, 1385, 1320, 973 cm<sup>-1</sup>.

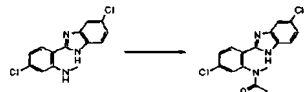
Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.92; H, 4.89; N, 12.74.

Found: C, 61.55; H, 4.88; N, 12.59.

#### 【0062】実施例7

N-[5-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化22】



10℃下、5-クロロ-2-(6-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(2.0 g)のピリジン(15 ml)溶液に対して、塩化アセチル(1.46 ml)を滴下した。1.5時間攪拌した後、飽和食塩水(100 ml)に注ぎ、酢酸エチル(80 mlx3)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100 mlx2)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製し淡黄色液体を得た。これに、炭酸カリウム(6.9 g)とイソプロパノール(50 ml)を加えて、窒素雰囲気下室温で、2日間攪拌した。炭酸カリウムを濾取によって取り除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、白色固体を得た。この固体をヘキサンで洗浄し、表題化合物(1.66 g)を得た。

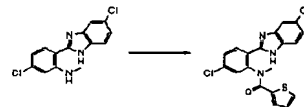
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66+2.05(s, 3H), 3.02+3.30(s, 3H), 7.19-7.29(m, 1H), 56-7.75(m, 4H), 7.91-7.98(m, 1H).

IR(KBr): 1658, 1423, 1372, 1062, 925 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0063】実施例8

N-[5-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-チオフエンカルボキサミドの合成

#### 【化23】



10℃下、5-クロロ-2-(6-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(800 mg)、トリエチルアミン(0.76 ml)、ジクロロメタン(30 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)の混合溶液に対して、2-チオフエンカルボニルクロリド(0.29 ml)を滴下した。15分間攪拌した後、飽和食塩水(100 ml)に注ぎ、酢酸エチル(80 mlx3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/2→2/1)で精製し、表題化合物(0.43 g)を白色固体として得た。

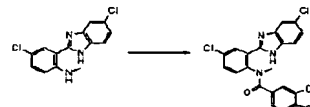
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.34(s, 3H), 6.65(m, 1H), 6.83(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.49-7.78(m, 5H), 7.98(d, J=8.4Hz, 1H).

IR(KBr): 1609, 1566, 1416, 1365, 1296, 1103 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0064】実施例9

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミドの合成

#### 【化24】



10℃下、4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(1.5 g)、トリエチルアミン(2.2 ml)、ジクロロメタン(30 ml)溶液に対して、ピペロニロイルクロリド(976 mg)、ピリジン(5 ml)、ジクロロメタン(30 ml)の混合溶液を滴下した。3時間攪拌した後、飽和食塩水(80 ml)と飽和重曹水(80 ml)の混合液に注ぎ、酢酸エチル(100 mlx3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し淡黄色液体を得た。これに、炭酸カリウム(6.9 g)とイソプロパノール(80 ml)を加えて、窒素雰囲気下室温で、2日間攪拌した。炭酸カリウムを濾取によって取り除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製し、表題化合物(1.82 g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.20(s, 3H), 5.93(s, 2H), 6.49-6.61(m, 3H), 7.26(m, 1H), 7.34-7.74(m, 4H), 7.86(m, 1H).

H).

IR(KBr): 1589, 1486, 1395, 1248, 1106, 1037  $\text{cm}^{-1}$ .

【0065】実施例 10

N-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-クロロフェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 2 5】



25°C下、2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-クロロ-N-メチルアニリン(750 mg)のピリジン (20 ml) 溶液に塩化アセチル (316  $\mu\text{l}$ ) を加え、10分間反応を行った。反応混合物を水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (80 ml x 3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた白色固体は、エーテル/ヘキサンにて再結晶し、表題化合物 (364 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.01(s, 3H), 3.32(s, 3H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.53-7.69(m, 4H), 8.05(d, J=2.6Hz, 1H), 12.79(bs, 1H).

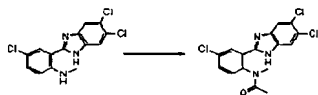
MS (EI) : 299 ( $M^+$ , 39%) .

HRMS (EI) : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$  299.0825, found 299.0804.

【0066】実施例 11

N-[4-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 2 6】



25°C下、4-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(870 mg)のピリジン (20 ml) 溶液に塩化アセチル (208  $\mu\text{l}$ ) を加え、30分間反応を行った。反応混合物を水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (80 ml x 3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた白色固体は、エーテルにて再結晶し、表題化合物 (348 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.99(s, 3H), 3.31(s, 3H), 7.58(d, J=8.5Hz, 1H), 7.71(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 7.88(s, 2H), 8.06(d, J=2.5Hz, 1H).

MS (EI) : 367 ( $M^+$ , 23%) .

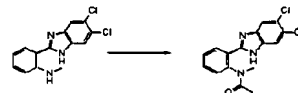
Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ : C, 52.13; H, 3.28; N, 11.40.

Found: C, 51.89; H, 3.00; N, 11.00.

【0067】実施例 12

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 2 7】



25°C下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(2.06g)のピリジン (30 ml) 溶液に塩化アセチル (551  $\mu\text{l}$ ) を加え、1時間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。これによって表題化合物(630 mg)を黄色固体として得た。

mp: 158-161°C.

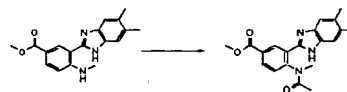
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.63(s, 3H), 3.01(s, 3H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.56-7.68(m, 2H), 7.85(s, 2H), 7.92-7.95(m, 1H), 12.98(br, 1H).

MS (EI) : 333 ( $M^+$ , 95%) .

【0068】実施例 13

メチル 4-[アセチル(メチル)アミノ]-3-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート

【化 2 8】



25°C下、メチル 3-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンゾエート(2.55 g)とジメチルアミノピリジン (302 mg) のピリジン(25 ml)溶液に塩化アセチル (527  $\mu\text{l}$ ) を滴下し、2日間反応を行った。反応混合物を2N HCl水溶液 (200 ml) に移し、酢酸エチル (80 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、一晚放置した。析出した白色固体をろ別し、ヘキサンで洗浄後、乾燥した。これによって表題化合物(1.21 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.64(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.02(s, 3H), 3.92(s, 3H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.63-7.66(m, 1H), 8.08-8.12(m, 1H), 8.50-8.51(m, 1H).

MS (EI) : 351 ( $M^+$ , 60%) .

HRMS (EI) : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  351.1583, found 351.1580.

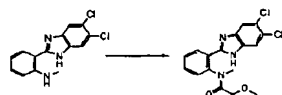
Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.66; H, 6.08; N, 11.83.

Found: C, 67.50; H, 6.01; N, 11.68.

【0069】実施例 14

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【化 2 9】



25℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(2.11 g)のピリジン(50 ml)溶液にメトキシアセチルクロライド(792  $\mu$ l)を滴下し、1時間反応を行った。反応混合物を1N-HCl水溶液(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。得られた黄色固体をエーテルで洗浄し減圧下乾燥した。これによって表題化合物(598 mg)を得た。

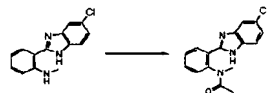
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.02(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.59(d, J=14.8Hz, 1H), 3.73(d, J=14.8Hz, 1H), 7.50-7.70(m, 3H), 7.83-8.03(m, 3H).

MS (EI) : 363 ( $\text{M}^+$ , 1%) .

#### 【0070】実施例 1 5

N-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化 3 0】



10℃下、2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(3.28 g)のピリジン(35 ml)溶液にアセチルクロライド(2.0 ml)を滴下し、1時間反応を行った。反応混合物を1N HCl水溶液(200 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をイソプロパノール(150 ml)に溶かし、炭酸カリウム(20.38 g)を加え25℃で12時間反応を行った。反応混合物を水(500 ml)に移し、酢酸エチル(150ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製した。これによって表題化合物(2.47 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.64(s, 3H), 3.02(s, 3H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.49-7.66(m, 5H), 7.91-7.95(m, 1H).

MS (EI) : 299 ( $\text{M}^+$ , 49%) .

HRMS (EI) : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$  299.0825, found 299.0801.

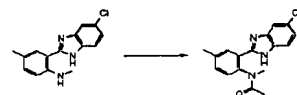
Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ : C, 64.11; H, 4.71; N, 14.02.

Found: C, 64.06; H, 4.82; N, 13.80.

#### 【0071】実施例 1 6

N-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化 3 1】



5℃に冷却した2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン(7.1g)のピリジン(20 ml)溶液にアセチルクロライド(282  $\mu$ l)を滴下し、25℃下10時間反応を行った。反応混合物を水(100 ml)に移し、2N HCl水溶液にてpH5.0に調整し、酢酸エチル(30 ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(530 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.63(s, 3H), 2.43(s, 3H), 3.00(s, 3H), 7.23(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.35-7.44(m, 2H), 7.57-7.64(m, 2H), 7.76(br, 1H), 12.82(s, 1H). MS (EI) : 313 ( $\text{M}^+$ , 53%) .

HRMS (EI) : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$  313.0982, found 313.0954.

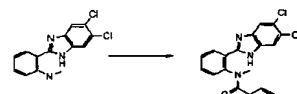
Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ : C, 65.07; H, 5.14; N, 13.39.

Found: C, 64.95; H, 4.97; N, 13.28.

#### 【0072】実施例 1 7

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルベンズアミド

#### 【化 3 2】



10℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(1.5 g)とトリエチルアミン(1.85 ml)のジクロロメタン(20 ml)溶液に無水トリフルオロ酢酸(1.41 g)を加え、18時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(200 ml)に移し、クロロホルム(80 ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(1.05 g)を白色固体として得た。

Mp: 269-270℃.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.31(s, 3H), 6.94-6.97(m, 1H), 7.01-7.06(m, 2H), 7.17(m, 1H), 7.37-7.61(m, 5H), 7.74-7.76(m, 1H), 7.97(m, 1H), 12.79(s, 1H).

MS (EI) : 395 ( $\text{M}^+$ , 1%) .

HRMS (EI) : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$  395.0592, found 395.0555.

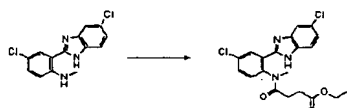
Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ : C, 63.65; H, 3.82; N, 10.60.

Found: C, 63.51; H, 4.06; N, 10.46.

【0073】実施例 1 8

エチル 4-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリン]-4-オキソプタノエート

【化 3 3】



25℃下、4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(1.99 g) のピリジン(40 ml)溶液にエチルスクシニルクロライド(1.06 ml)を滴下し、5時間反応を行った。反応混合物を水(400 ml)に移し、塩酸でpH5.0に調製し、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物(673 mg)を白色固体として得た。

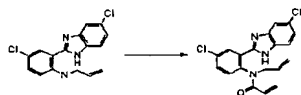
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.06-1.15(m, 3H), 2.20-2.46(m, 2H), 2.77-2.79(m, 2H), 05(s, 3H), 3.92-4.02(m, 2H), 7.30-8.07(m, 6H).

MS (FAB+) : 420 (M<sup>+</sup>+1, 14%) .

【0074】実施例 1 9

N-アリル-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]アクリルアミド

【化 3 4】



10℃に冷却したN-アリル-4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン(2.5 g) とトリエチルアミン(3.28 ml) のジクロロメタン(60 ml)溶液にアクリロイルクロライド(638 μl)を滴下し、16時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(200 ml)に移し、有機層を分離した。水層をクロロホルム(100 ml)で抽出した後、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。これによって表題化合物(380 mg)を黄色固体として得た。

Mp: 176℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.67(dd, J=7.4, 15.0Hz, 1H), 4.69(dd, J=5.4, 15.0Hz, 1H), 94-5.01(m, 2H), 5.44(dd, J=3.2, 9.4Hz, 1H), 5.71-5.90(m, 1H), 5.91-6.06(m, 2H), 7.24(dd, J=1.6, 8.6Hz, 1H), 7.35(d, J=8.6Hz, 1H), 7.61(d, J=8.6Hz, 1H), 7.63-7.67(m, 2H), 8.08(d, J=2.6Hz, 1H), 12.96(br, 1H).

MS (EI) : 371 (M<sup>+</sup>, 24%) .

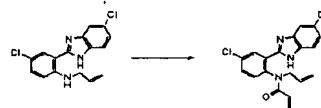
HRMS (EI) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 371.0592, found

371.0583.

【0075】実施例 2 0

N-アリル-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-3-メチル-2-ブテンアミド

【化 3 5】



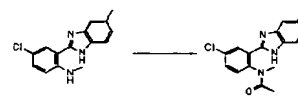
25℃下、N-アリル-4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン(1.47 g) のピリジン(20 ml)溶液に3,3-ジメチルアクリロイルクロライド(669 μl)を滴下し、10時間反応を行った。反応混合物を水(300 ml)に移し、1N塩酸水溶液でpH7.0に調製し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(429 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.50(s, 3H), 1.59(s, 3H), 3.69(dd, J=7.5, 15.3Hz, 1H), 4.68(dd, J=5.5, 15.3Hz, 1H), 4.98(d, J=3.3Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 5.27(s, 1H), 5.78-5.97(m, 1H), 7.23(dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.33(d, J=8.3Hz, 1H), 7.62(d, J=8.6Hz, 1H), 7.56-7.65(m, 2H), 7.99(d, J=2.3Hz, 1H), 12.88(s, 1H).

【0076】実施例 2 1

N-[4-クロロ-2-(6-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 3 6】



5℃に冷却した4-クロロ-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン(2.43 g) のピリジン(40 ml)溶液にアセチルクロライド(763 μl)を滴下し、2時間反応を行った。反応混合物を水(200 ml)に移し、1N塩酸水溶液で洗浄し、クロロホルム(80 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(2.30 g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.64(s, 3H), 2.42(s, 3H), 3.00(s, 3H), 7.04-7.07(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.46-7.55(m, 2H), 7.63-7.67(m, 1H), 8.02(d, J=2.3Hz, 1H), 12.62(br, 1H).

MS (EI) : 313 (M<sup>+</sup>, 58%) .

HRMS (EI) : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O 313.0982, found 313.0997.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 65.07; H, 5.14; N,

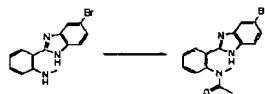
13. 39.

Found: C, 64.82; H, 5.23; N, 13.13.

【0077】実施例 2

N-[2-(6-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 3 7】



25℃下、2-(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(4.24g)のピリジン(40 ml)溶液にアセチルクロライド(2.2 ml)を滴下し、8時間反応を行った。反応混合物を1N-HCl水溶液(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をイソプロパノール(60 ml)に溶かし、炭酸カリウム(930 mg)を加え25℃で2時間反応を行った。反応混合物を水(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製した。これによって表題化合物(1.65 g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.64(s, 3H), 3.02(s, 3H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.47-7.67(m, 4H), 7.70-7.86(m, 1H), 7.87-7.95(m, 1H), 12.89(s, 1H).

MS (EI) : 343 (M<sup>+</sup>, 65%).

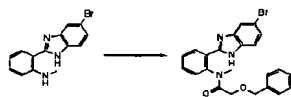
Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O: C, 55.83; H, 4.10; N, 12.21.

Found: C, 55.80; H, 4.27; N, 12.12.

【0078】実施例 2 3

2-(ベンジルオキシ)-N-[2-(6-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 3 8】



25℃下、2-(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(3.09g)のピリジン(50ml)溶液にベンジルオキシアセチルクロライド(4.84 ml)を滴下し、18時間反応を行った。反応混合物を1N HCl水溶液(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物(1.16 g)を白色固体として得た。

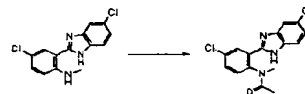
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.04(s, 3H), 3.73(d, J=14.8Hz, 1H), 3.85(d, J=14.8Hz, 1H), 4.28(d, J=11.8Hz, 1H), 4.38(d, J=11.8Hz, 1H), 7.10-7.38(m, 8H), 7.51-7.62(m, 3H),

7.92-7.95(m, 1H), 12.93(br, 1H).

【0079】実施例 2 4

N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化 3 9】



10℃に冷却した4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(12.05 g)とジメチルアミノピリジン(10.1 g)のピリジン(50 ml)溶液にアセチルクロライド(81 ml)を滴下し、8時間反応を行った。反応混合物を水(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物(4.38g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.64(s, 3H), 3.00(s, 3H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.55-7.71(m, 4H), 7.98-8.05(m, 1H).

MS (FAB) : 334 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 334.0514, found 334.0539.

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: C, 57.50; H, 3.92; N, 12.57.

Found: C, 57.52; H, 4.10; N, 12.44.

【0080】実施例 2 5

N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-フェノキシアセトアミド

【化 4 0】



25℃下、4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(3.38 g)のピリジン(40 ml)溶液にフェノキシアセチルクロライド(2.08 ml)を滴下し、3時間反応を行った。反応混合物を水(300 ml)に移し、塩酸でpH5.0に調整し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物(3.21 g)を黄色固体として得た。

Mp: 173℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.04(s, 3H), 4.30(d, J=15.5Hz, 1H), 4.50(d, J=15.5Hz, 1H), 6.71-6.90(m, 2H), 7.00-7.06(m, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 7.56-7.76(m, 6H), 8.12(m, 1H).

MS (FAB) : 426 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{22}H_{18}Cl_2N_3O_2$  426.0776, found 426.0789.

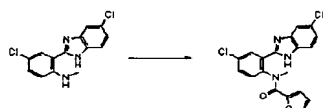
Anal. Calcd for  $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$ : C, 61.71; H, 4.05; N, 9.81.

Found: C, 61.33; H, 4.21; N, 9.56.

# 【0081】実施例 2 6

N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-フルアミド

## 【化 4 1】



25℃下、4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(3.30 g) のピリジン(40 ml)溶液に2-フロイルクロライド (1.22 ml) を滴下し、18時間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、塩酸でpH5.0に調整し、酢酸エチル (100 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物(2.24 g)を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.22(s, 3H), 6.08(bs, 1H), 6.34(bs, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.45-7.65(m, 5H), 8.08(d, J=1.9Hz, 1H), 12.82(s, 1H). MS (EI) : 385 ( $M^+$ , 76%) .

HRMS (EI) : calcd for  $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2$  385.0384, found 385.0414.

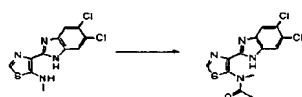
Anal. Calcd for  $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2$ : C, 59.09; H, 3.39; N, 10.88.

Found: C, 59.00; H, 3.48; N, 10.79.

# 【0082】実施例 2 7

N-[4-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-N-メチルアセトアミド

## 【化 4 2】



25℃下、4-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチル-1,3-チアゾール-5-アミン(170 mg) のピリジン(5 ml)溶液にアセチルクロライド (40  $\mu$ l) を滴下し、14時間反応を行った。反応混合物を1N HCl水溶液 (80 ml) に移し、クロロホルム (30 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製した。これによって表題化合物(93 mg)を薄黄色固体として得た。

Mp: 229℃.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.83(s, 3H), 3.19(s, 3H), 7.69

(s, 1H), 7.93(s, 1H), 9.30(s, 1H), 13.27(s, 1H).

MS (EI) : 340 ( $M^+$ , 14%) .

【0083】同様に、下記化合物を得た。

実施例 2 8 ~ 5 2

## 【表 1】

実施例	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	化合物データ
28	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.89-3.89(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.34-3.40(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.09(s, 1H), 7.25-7.48(s, 3H), 7.45-7.51(s, 3H), 12.47(s, 1H). HPLC-ODS-A12, 1.0ml/min, 55min, MeCN/H <sub>2</sub> O=2/1, $t_R$ 7.50min. Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.44; H, 4.20; N, 9.04.
29	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.35(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.04(s, 3H), 3.26(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.53-7.74(s, 4H), 7.74(s, 1H). HPLC-ODS-A12, 1.0ml/min, 55min, MeCN/H <sub>2</sub> O=2/1, $t_R$ 8.87min. Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.41; H, 4.32; N, 9.08.
30	-Cl	-Cl			HPLC-ODS-A12, 1.0ml/min, 55min, MeCN/H <sub>2</sub> O=2/1, $t_R$ 9.18min. Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.41; H, 4.32; N, 9.01.
31	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.19-3.25(s, 3H), 3.19(s, 3H), 3.34-3.40(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.09(s, 1H), 7.25-7.48(s, 3H), 7.45-7.51(s, 3H), 12.47(s, 1H). HPLC-ODS-A12, 1.0ml/min, 55min, MeCN/H <sub>2</sub> O=2/1, $t_R$ 8.87min. Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.59; H, 4.32; N, 9.22.

## 【0084】

## 【表 2】


32	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 3.01-3.10(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.84(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.94-7.89(s, 7H), 8.21(s, 1H), 10.73(s, 1H). HPLC-ODS-A12, 1.0ml/min, 55min, MeCN/H <sub>2</sub> O=2/1, $t_R$ 7.12min.
33	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 3.25(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.23-7.71(s, 4H), 7.23(s, 1H). HPLC-ODS-A12, 1.0ml/min, 55min, MeCN/H <sub>2</sub> O=2/1, $t_R$ 8.89min.
34	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 3.25(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.23-7.71(s, 4H), 7.23(s, 1H). IR(KBr): 1614, 1497, 1475, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> .
35	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 3.25(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.23-7.71(s, 4H), 7.23(s, 1H). IR(KBr): 1614, 1497, 1475, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> .
36	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.89-3.89(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.34-3.40(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.09(s, 1H), 7.25-7.48(s, 3H), 7.45-7.51(s, 3H), 12.47(s, 1H). IR(KBr): 1658, 1658, 1497, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> . Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.59; H, 4.32; N, 9.22.
37	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 3.25(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.23-7.71(s, 4H), 7.23(s, 1H). IR(KBr): 1658, 1658, 1497, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> .
38	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.89-3.89(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.34-3.40(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.09(s, 1H), 7.25-7.48(s, 3H), 7.45-7.51(s, 3H), 12.47(s, 1H). IR(KBr): 1658, 1658, 1497, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> . Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.59; H, 4.32; N, 9.22.
39	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 3.25(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.23-7.71(s, 4H), 7.23(s, 1H). IR(KBr): 1658, 1658, 1497, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> .
40	-Cl	-Cl			$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.89-3.89(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.34-3.40(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.09(s, 1H), 7.25-7.48(s, 3H), 7.45-7.51(s, 3H), 12.47(s, 1H). IR(KBr): 1658, 1658, 1497, 1099, 828, 774 cm <sup>-1</sup> . Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$ : C, 60.54; H, 4.32; N, 9.21. Found: C, 60.59; H, 4.32; N, 9.22.

## 【0085】

## 【表 3】





47	H	5'-Cl 6'-Cl	Me	Et	<p>Mp: 217-218°C.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.85(t, J=7.2Hz, 3H), 1.73(s, 3H), 2.89-05(m, 1H), 3.79-3.98(m, 1H), 7.42-7.50(m, 1H), 7.57-7.70(m, 2H), 7.80-7.98(m, 3H).</p> <p>IR (KBr): 3195, 2976, 1641, 1574, 1531, 1490, 1449, 1418, 1385, 1306, 1246, 1091, 966, 867, 847, 777, 682 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>MS(EI): 347(M<sup>+</sup>, 36%)</p> <p>HRMS(EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 347.0592, found 347.0626.</p> <p>Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: C, 58.64; H, 4.34; N, 12.07.</p> <p>Found: C, 58.59; H, 4.50; N, 11.85.</p>
48	H	5'-Cl 6'-Cl		Me	<p>Mp: 249-253°C.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97(s, 3H), 3.04(s, 3H), 4.16(d, J=6Hz, 1H), 4.41(d, J=14.6Hz, 1H), 7.50-7.78(m, 3H), 7.81-8.07(m, 3H).</p> <p>IR (KBr): 3132, 1756, 1657, 1488, 1448, 1426, 1379, 1222, 1095, 1069, 1044, 967, 955, 869, 844, 780, 697 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>MS(EI): 391(M<sup>+</sup>, 4%)</p> <p>Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 53.87; H, 4.02; N, 10.47.</p> <p>Found: C, 53.50; H, 4.03; N, 10.31.</p>
49	4-Cl	5'-Cl	Me	Et	<p>Mp: 203-205°C.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.85(t, J=7.2Hz, 3H), 1.74(s, 3H), 2.85-02(m, 1H), 3.80-3.95(m, 1H), 7.23-7.31(m, 1H), 7.48-7.52(m, 1H), 7.58-7.75(m, 3H), 8.03-8.10(m, 1H).</p> <p>IR (KBr): 3336, 1637, 1458, 1439, 1401, 1302, 1100, 1065, 927, 816, 768 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>MS(EI): 347(M<sup>+</sup>, 40%).</p> <p>HRMS(EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 347.0592, found 347.0604.</p> <p>Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O·0.1H<sub>2</sub>O: C, 58.32; H, 4.35; N, 12.00.</p> <p>Found: C, 58.03; H, 4.50; N, 11.74.</p>

【0088】

【表 6】

50	H	5'-Cl 6'-Cl		Me	Mp: 133-135°C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.46(s,3H), 1.51(s,3H), 3.16(s,3H), 2.2(s,1H), 7.40-7.44(m,1H), 7.52-7.64(m,2H), 7.82(s,2H), 7.89(dd,J=1.5,7.5Hz,1H), 12.88(br,1H). MS(EI): 373 (M <sup>+</sup> , 17%). HRMS(EI): calcd for C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O 373.0749, found 373.0781. Anal. Calcd for C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O: C, 60.97; H, 4.58; N, 11.23. Found: C, 60.76; H, 4.78; N, 11.09.
51	4-Cl	5'-Cl		Et	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.89(t,J=7.2Hz,3H), 2.85-3.10(m,1H), 3.60-4.03(m,3H), 7.28-7.40(m,1H), 7.43-7.60(m,1H), 7.61-7.82(m,3H), 8.02-8.15(m,1H). MS(FAB): 364(M <sup>+</sup> +1, 49%). HRMS(FAB): calcd for C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 364.0620, found 364.0617.
52	4-CN	5'-Cl	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.65(s,3H), 3.00(s,3H), 7.22-7.34(m,1H), 7.58-7.72(m,3H), 7.75-7.81(m,1H), 8.10-8.46(m,1H), 13.04(br,1H). MS(FAB): 325(M <sup>+</sup> +1, 84%).

#### 【0089】実施例53

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1, 3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化43】



25°C下、N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1, 3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]アセトアミド (1.70 g) のジメチルホルムアミド(35 ml)溶液に水素化ナトリウム (317 mg) を加え、30分間反応を行った。よう化メチル (526 μl) を加え、3時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に移した。生じた、固体をろ過し、水、ヘキサンにて洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (1.61 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66(s, 3H), 3.09(s, 3H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.64-7.67(m, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 7.95-7.97(m, 1H), 8.25-8.26(m, 1H).

MS (EI): 334 (M<sup>+</sup>, 87%).

#### 【0090】実施例54

2-(ベンジルオキシ)-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化44】



10°Cに冷却した4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (7.1 g) のピリジン (60 ml) 溶液にベンジルオキシセチルクロライド (4.6 ml) を滴下し、2時間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、2N HCl水溶液にてpH5.0に調製し、酢酸エチル (150 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (7.03 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.03(s, 3H), 3.73(d, J=14.7Hz, 1H), 3.86(d, J=14.7Hz, 1H), 4.26(d, J=11.9Hz, 1H), 4.38(d, J=11.9Hz, 1H), 7.09-7.31(m, 5H), 7.59-7.68(m, 5H), 8.05-8.06(m, 1H).

MS (FAB): 440 (M<sup>+</sup>+1, 78%).

HRMS (FAB): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 440.0933, found 440.0928.

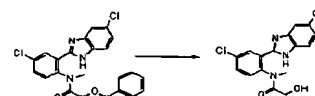
Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.74; H, 4.35; N, 9.54.

Found: C, 62.68; H, 4.35; N, 9.42.

#### 【0091】実施例55

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

#### 【化45】



-78°Cに冷却した2-(ベンジルオキシ)-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-

メチルアセトアミド(5.0 g)のジクロロメタン(150 ml)溶液に三臭化ホウ素(22.7 ml, 1.0Mジクロロメタン溶液)を滴下し、1時間反応を行った。反応混合物を水(600 ml)に移し、6N 水酸化ナトリウム水溶液にて中性化を行い、クロロホルム(300 mlx2)で抽出した。有機層を水(600mlx2)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムで溶かし、ヘキサンを加えた。生じた固体をヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。さらにトルエンにて再結晶を行い、表題化合物(931 mg)を白色固体として得た。

Mp: 123-127°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.24(s, 3H), 3.81(d, J=15.7Hz, 1H), 3.98(d, J=15.7Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 7.12-7.17(m, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 7.68(d, J=2.3Hz, 1H), 8.26(d, J=2.4Hz, 1H).

IR(KBr): 3245, 2818, 1639, 1495, 1338, 1227, 1108, 929 cm<sup>-1</sup>.

MS (FAB) : 350 (M<sup>+</sup>+1, 59%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 350.0463, found 350.0492.

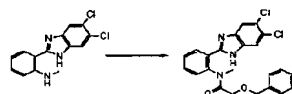
Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.15H<sub>2</sub>O: C, 54.87; H, 3.83; N, 12.00.

Found: C, 54.88; H, 3.74; N, 12.00.

#### 【0092】実施例56

2-(ベンジルオキシ)-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化46】



25°C下、2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(740 mg)のピリジン(20 ml)溶液にベンジルオキシアセチルクロライド(480 μl)を加え、1時間反応を行った。反応混合物を2N HCl水溶液(250 ml)に移し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-ヘキサンにて再結晶した。これによって表題化合物(969 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.04 (s, 3H), 3.72(d, J=14.6Hz, 1H), 3.84(d, J=14.6Hz, 1H), 4.28(d, J=12.0Hz, 1H), 4.37(d, J=12.0Hz, 1H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.19-7.23(m, 3H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.59-7.64(m, 2H), 7.76-7.92(m, 2H), 7.93-7.96(m, 1H), 13.12(br, 1H).

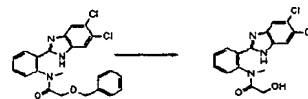
Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.74; H, 4.35; N, 9.54.

Found: C, 62.77; H, 4.37; N, 9.44.

#### 【0093】実施例57

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

#### 【化47】



-78°C下、2-(ベンジルオキシ)-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(306 mg)のジクロロメタン(15 ml)溶液に三臭化ホウ素(3.47 ml, 1.0Mジクロロメタン溶液)を滴下した。-78°C下、1時間反応を行ったあと、反応混合物を水(100 ml)に移し、クロロホルム(50 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。これによって表題化合物(112 mg)を白色固体として得た。

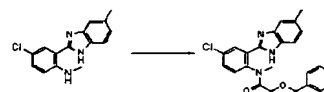
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.08(s, 3H), 3.49(d, J=15.5Hz, 1H), 3.68(d, J=15.5Hz, 1H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.85(bs, 2H), 7.92-7.95(m, 1H), 13.13(br, 1H).

MS (EI) : 349 (M<sup>+</sup>, 1%) .

#### 【0094】実施例58

2-(ベンジルオキシ)-N-[4-クロロ-2-(6-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化48】



5°Cに冷却した4-クロロ-N-メチル-2-(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン(8.30 g)のピリジン(60 ml)溶液にベンジルオキシアセチルクロライド(5.3 ml)を滴下し、14時間反応を行った。反応混合物を水(200 ml)に移し、1N HCl水溶液でpH7.0に調整し、クロロホルム(80 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(5.23 g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.42(s, 3H), 3.03(s, 3H), 3.73(d, 1H, J=14.8Hz, 1H), 3.87(d, J=14.8Hz, 1H), 4.26(d, J=11.9Hz, 1H), 4.40(d, J=11.9Hz, 1H), 7.04-7.33(m, 6H), 7.38-7.64(m, 4H), 8.04(m, 1H), 12.81(br, 1H).

MS (FAB) : 420 (M<sup>+</sup>+1, 75%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 420.1479, found 420.1456.

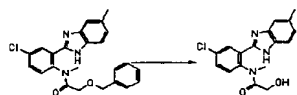
Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.65; H, 5.28; N, 10.01.

Found: C, 68.45; H, 5.25; N, 9.82.

#### 【0095】実施例59

N-[4-クロロ-2-(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イ

ル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド  
【化49】



-78℃に冷却した2-(ベンジルオキシ)-N-[4-クロロ-2-(6-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(4.56 g)のジクロロメタン(100 ml)溶液に三臭化ホウ素(16.3 ml, 1.0Mジクロロメタン溶液)を滴下し、2時間反応を行った。反応混合物を水(300 ml)に移し、水酸化カリウムにて中性化を行い、クロロホルム(100 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムで溶かし、ヘキサンを加えた。生じた固体をエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物(821 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.42(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.51(d, 1H, J=15.1Hz, 1H), 3.70(d, J=15.1Hz, 1H), 7.04-7.07(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.55(d, J=8.5Hz, 1H), 7.65(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 8.03(d, J=2.5Hz, 1H).

MS (FAB): 330 (M<sup>+</sup>+1, 32%).

HRMS (FAB): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 330.1009, found 330.1042.

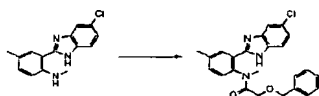
Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O: C, 60.91; H, 4.91; N, 12.53.

Found: C, 61.16; H, 5.09; N, 12.53.

#### 【0096】実施例60

2-(ベンジルオキシ)-N-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化50】



5℃に冷却した2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン(5.24 g)のピリジン(80 ml)溶液にベンジルオキシアセチルクロライド(3.34 ml)を滴下し、2時間反応を行った。反応混合物を1N HCl水溶液(300ml)に移し、酢酸エチル(100 ml x 2)で抽出した。有機層を1N HCl水溶液(200 ml x 3)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物(3.79 g)を白色固体として得た。

Mp: 161-163℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.42(s, 3H), 3.02(s, 3H), 3.73(d, J=14.7Hz, 1H), 3.85(d, J=14.7Hz, 1H), 4.27(d, J=12.1Hz, 1H), 4.38(d, J=12.1Hz, 1H), 7.10-7.14(m, 1H), 19-

7.23(m, 5H), 7.18-7.31(m, 1H), 7.39(br, 1H), 7.55-7.66(m, 2H), 7.77(br, 1H), 12.87(br, 1H).

MS (FAB): 420 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

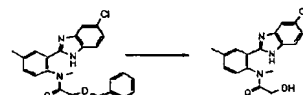
Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 68.35; H, 5.29; N, 9.96.

Found: C, 68.11; H, 5.42; N, 9.72.

#### 【0097】実施例61

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

#### 【化51】



-78℃下、2-(ベンジルオキシ)-N-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド(3.4 g)のジクロロメタン(150 ml)溶液に三臭化ホウ素(12.1 ml, 1.0Mジクロロメタン溶液)を滴下した。-78℃下、30分間反応を行った後、反応混合物を水(500 ml)に移し、水酸化カリウムにてpH7.0に調製し、クロロホルム(100 ml x 3)で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加えた後、ヘキサンを加えた。得られた白色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させることにより表題化合物(1.93 g)を得た。Mp: 99℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.43(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.50(d, J=15.1Hz, 1H), 3.68(d, J=15.1Hz, 1H), 7.18-7.28(m, 1H), 7.36-7.46(m, 2H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.76(br, 1H).

MS (FAB): 330 (M<sup>+</sup>+1, 46%).

HRMS (FAB): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 330.1009, found 330.0992.

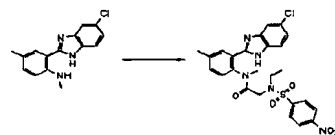
Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.9H<sub>2</sub>O: C, 59.01; H, 4.93; N, 12.14.

Found: C, 59.29; H, 5.18; N, 11.80.

#### 【0098】実施例62

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-{エチル[(4-ニトロフェニル)スルフォニル]アミノ}-N-メチルアセトアミド

#### 【化52】



10℃に冷却した[エチル(4-ニトロフェニルスルフォニル)アミノ]アセティックアシッド(3.97 g)およびピリジン(120 μl)のベンゼン(30 ml)溶液にオギザリクロライド(1.20 ml)を滴下し、滴下終了後、30分間加

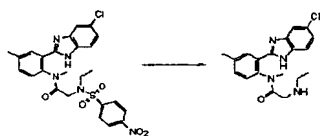
熱還流反応を実施した。反応混合物を室温に冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶かした。5℃に冷却した2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン (3.77g) のピリジン (100 ml) 溶液に上記ジクロロメタン溶液を滴下した。滴下終了後、反応温度を25℃に昇温し16時間反応した。反応混合物を水 (700 ml) に移し、塩酸にて溶液を pH5.0 に調整し、酢酸エチル (300 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1) で精製した。これによって表題化合物 (285 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.85 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.25 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.81 (d, J=17.8Hz, 1H), 3.95 (d, J=17.8Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.93-8.09 (m, 2H), 8.29-8.32 (m, 2H), 12.09-13.05 (m, 1H)。

#### 【0099】実施例63

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-(エチルアミノ)-N-メチルアセトアミド

#### 【化53】



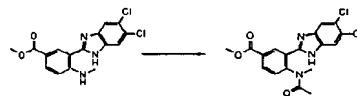
25℃下、ベンゼンチオール (48 μl) を N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-(エチル[4-ニトロフェニル]スルフォニル)アミノ]-N-メチルアセトアミド (210 mg) と炭酸カリウム (160 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物に加え、3時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (100 ml) に移し、酢酸エチル (50 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1→クロロホルム/メタノール=20/1) で精製した。これによって表題化合物 (73 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.83 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.34 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 9.1 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.00 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 7.23 (dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.77 (br, 1H)。

#### 【0100】実施例64

メチル 4-[アセチル(メチル)アミノ]-3-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-yl)ベンゾエート

#### 【化54】



25℃下、メチル 3-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンゾエート (600 mg) とジメチルアミノピリジン (63 mg) のピリジン (5 ml) 溶液に塩化アセチル (182 μl) を加え、24時間反応を行った。反応混合物を1N HCl水溶液 (100 ml) に移し、酢酸エチル (30 mlx3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。これによって表題化合物 (380 mg) を白色固体として得た。

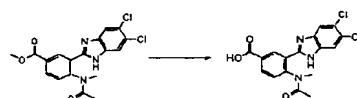
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.65 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.90 (br, 2H), 8.16 (dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.1Hz, 1H)。

MS (EI) : 391 (M<sup>+</sup>, 38%)。

#### 【0101】実施例65

4-[アセチル(メチル)アミノ]-3-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾイックアシッド

#### 【化55】



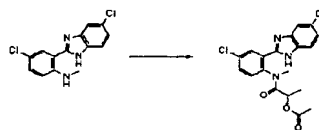
メチル 4-[アセチル(メチル)アミノ]-3-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート (358 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に2N NaOH水溶液 (5 ml) を加え、80℃に加熱し、4時間反応を行った。反応混合物を25℃に冷却し、水 (80 ml) に移し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。水層を1N-HCl水溶液でpH5.0に調整し、酢酸エチル (50 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (242 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.65 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.13 (dd, J=1.9, 8.1Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.9Hz, 1H)。MS (EI) : 377 (M<sup>+</sup>, 60%)。

#### 【0102】実施例66

(1R)-2-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-1-メチル-2-オキシエチルアセテート

#### 【化56】



25℃下、4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(4.0 g) のピリジン(50 ml) 溶液に(S)-(-)-2-アセトキシプロピオニクロライド

(2.26 g) を滴下し、13時間反応を行った。反応混合物を水(300 ml)に移し、塩酸でpH5.0に調整し、酢酸エチル(150 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物(673 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.95(d, J=6.2Hz, 3H), 1.94(s, 3H), 3.05(s, 3H), 4.89(q, J=6.2Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.57-7.74(m, 4H), 8.10-8.12(m, 1H), 13.05(br, 1H).

MS (FAB) : 406 ( $M^+$ +1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{19}H_{18}Cl_2N_3O_3$  406.0725, found 406.0722.

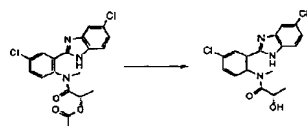
Anal. Calcd for  $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$  : C, 56.17; H, 4.22; N, 10.34.

Found: C, 55.90; H, 4.28; N, 10.22.

#### 【0103】実施例67

(2R)-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

#### 【化57】



25℃下、炭酸カリウム(1.96 g)を(1R)-2-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリン]-1-メチル-2-オキソエチル アセテート(2.88 g)のメタノール(50 ml)溶液に加え、生じた溶液を1時間攪拌した。反応混合物を水(250 ml)に移し、生じた固体をろ過し水で洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物(1.80 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.82(d, J=6.2Hz, 1.5H), 1.05(d, J=6.6Hz, 1.5H), 2.99(s, 1.5H), 3.04(s, 1.5H), 3.88-4.03(m, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.51-7.71(m, 4H), 7.98-8.06(m, 1H).

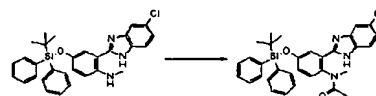
MS (FAB) : 364 ( $M^+$ +1, 83%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{16}Cl_2N_3O_2$  364.0619, found 364.0641.

#### 【0104】実施例68

N-[4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化58】



25℃下、4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(630 mg)のピリジン(10 ml)溶液に塩化アセチル(105 ml)を加え、10分間反応を行った。反応混合物を水(200 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物(510 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.08(s, 9H), 1.55(s, 3H), 2.93(s, 3H), 6.66(dd, J=2.6, 8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.41-7.52(m, 6H), 7.56(d, J=2.6Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 1H), 7.67-7.74(m, 5H), 12.81(br, 1H).

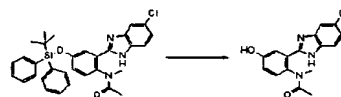
MS (FAB) : 554 ( $M^+$ +1, 2%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{32}H_{33}ClN_3O_2Si$  554.2030, found 554.2043.

#### 【0105】実施例69

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化59】



5℃に冷却したN-[4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(500 mg)のテトラヒドロフラン(60 ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M in THF, 1.17 ml)を滴下し、30分間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させ、ヘキサンを加えた。生じた固体をヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥を行った。これによって表題化合物(260 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.62(s, 3H), 2.97(s, 3H), 6.98(dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.52-7.70(m, 2H), 10.06(s, 1H), 12.78(br, 1H).

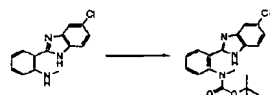
MS (FAB) : 316 ( $M^+$ +1, 4%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{16}H_{15}ClN_3O_2$  316.0852, found 316.0866.

#### 【0106】実施例70

tert-ブチル 2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル(メチル)カーバメート

#### 【化60】



25℃下、2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(500 mg)とジメチルアミノピリジン(5 mg)のテトラヒドロフラン(60 ml)溶液にジ-tert-ブチルジカルボナート(508 mg)を加え、3時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(150 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物(210 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.82(s, 9H), 3.26(s, 3H), 7.18-7.84(m, 7H).

MS (EI) : 357 ( $M^+$ , 37%).

HRMS (EI) : calcd for  $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$  357.1244, found 357.1244.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$ : C, 63.77; H, 5.63; N, 11.74.

Found: C, 63.64; H, 5.24; N, 12.11.

#### 【0107】 実施例71

N-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド



10℃下、N-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアミン(1.5 g)とトリエチルアミン(1.85 ml)のジクロロメタン(20 ml)溶液に無水トリフルオロ酢酸(1.41 g)を加え、18時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(200 ml)に移し、クロロホルム(80 ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(1.05 g)を白色固体として得た。

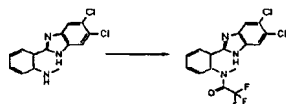
Mp: 175-179℃.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.25(s, 3H), 7.15-7.34(m, 2H), 7.51-7.75(m, 5H), 8.04-8.13(m, 1H), 12.89(br, 1H).

#### 【0108】 実施例72

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

#### 【化61】



2-(5,6-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルア

ニリン(1.67 g)とトリエチルアミン(3.98 ml)のジクロロメタン(50 ml)溶液を0℃に冷却した後、トリフルオロアセティックアンハイドライド(2.42 ml)を滴下した。25℃で、3時間反応を行い、反応混合物を水(300 ml)に移し、クロロホルム(50 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1 $\rightarrow$ 2/1)で精製した。これによって表題化合物(1.23 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.24(s, 3H), 7.63-7.69(m, 3H), 7.79-7.88(m, 2H), 8.05-8.08(m, 1H), 13.28(s, 1H).

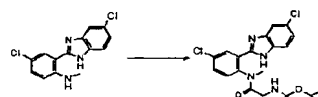
MS (EI) : 387 ( $M^+$ , 13%).

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{10}Cl_2F_3N_3O$ : C, 49.51; H, 2.60; N, 10.83.

Found: C, 49.56; H, 2.75; N, 10.71.

#### 【0109】 実施例73

tert-ブチル 2-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリン]-2-オキシエチルカーバメート



-15℃に冷却したBoc-グリシン(7.19 g)と4-メチルモルフォリン(5.64 ml)のテトラヒドロフラン(160 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート(6.17 ml)を滴下し、30分間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(10.0 g)とトリエチルアミン(14.3 ml)を反応混合物に加え、25℃下、4日間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(800 ml)に移し、クロロホルム(300 ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1 $\rightarrow$ 1/1)で精製した。これによって表題化合物(4.83 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.33(s, 9H), 2.99(s, 3H), 3.24(dd,  $J$ =4.9, 16.9Hz, 1H), 3.53(dd,  $J$ =6.9, 16.9Hz, 1H), 6.88(m, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 5.57-7.65(m, 3H), 7.73(d,  $J$ =2.3, 8.6Hz, 1H), 8.05-8.06(m, 1H), 12.95(bs, 1H).

MS (EI) : 448 ( $M^+$ , 1%).

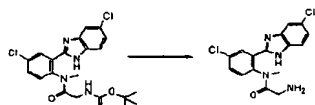
HRMS (EI) : calcd for  $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_3$  449.1147, found 449.1099.

#### 【0110】 実施例74

2-アミノ-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化62】





10℃下、トリフルオロ酢酸 (25 ml) をtert-ブチル 2-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-2-オキソエチルカーバメート (4.26 g) に加え、生じた溶液を30分間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、クロロホルム (100 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をエーテル洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (3.11 g) を得た。

Mp: 101℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.82(d, J=16.5Hz, 1H), 2.98(d, J=16.5Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 7.24(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.53-7.71(m, 4H), 8.04(d, J=2.3Hz, 1H).

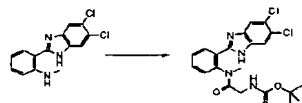
MS (FAB) : 349 (M<sup>+</sup>+1, 3%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 349.0623, found 349.0626.

#### 【0111】実施例75

tert-ブチル 2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-2-オキソエチルカーバメート

#### 【化63】



-15℃に冷却したBoc-グリシン (360 mg) と4-メチルモルフォリン (282 μl) のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (251 mg) を滴下し、15分間反応を行った。2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (500 mg) とトリエチルアミン (477 μl) を反応混合物に加え、25℃下、16時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (100 ml) に移し、酢酸エチル (50 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。これによって表題化合物 (468 mg) をアモルファス固体として得た。

Mp: 123-127℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.33(s, 9H), 3.01(s, 3H), 3.23(dd, J=5.6, 10.1Hz, 1H), 3.49(dd, J=5.6, 10.1Hz, 1H), 6.85(m, 1H), 7.52-7.60(m, 1H), 7.61-7.72(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.97(dd, J=1.6, 6.9Hz, 1H), 13.05(br, 1H).

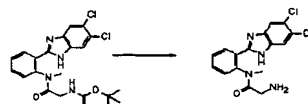
MS (FAB) : 449 (M<sup>+</sup>+1, 19%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 449.1147, found 449.1171.

#### 【0112】実施例76

2-アミノ-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化64】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (5 ml) をtert-ブチル 2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-2-オキソエチルカーバメート (101mg) に加え、生じた溶液を10分間攪拌した。反応混合物を水 (30 ml) に移し、生じた白色固体をろ過し、水、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (53 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.29(s, 2H), 2.96(d, J=15.8Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 3.05(d, J=15.8Hz, 1H), 7.14-7.96(m, 6H).

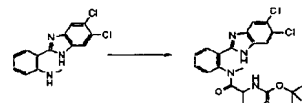
MS (FAB) : 349 (M<sup>+</sup>+1, 61%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 349.0623, found 349.0626.

#### 【0113】実施例77

tert-ブチル 2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-1-メチル-2-オキソエチルカーバメート

#### 【化65】



-15℃に冷却したBoc-DL-アラニン (1.61 g) と4-メチルモルフォリン (1.17 ml) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (1.13 g) を滴下し、30分間反応を行った。2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (2.07 g) とトリエチルアミン (2.0 ml) を反応混合物に加え、25℃下、12時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (100 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。これによって表題化合物 (520 mg) を白色固体として得た。

Mp: 123-127℃.

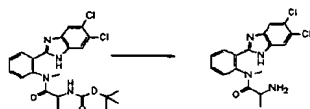
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.74(d, J=5.4Hz, 1.5H), 1.08(d, J=5.4Hz, 1.5H), 1.12(s, 9H), 3.04(s, 1.5H), 3.07(s, 1.5H), 3.86-4.10(m, 1H), 6.77-6.92(m, 1H), 7.56-8.13(m, 5H).

MS (FAB) : 463 (M<sup>+</sup>+1, 55%) .

#### 【0114】実施例78

2-アミノ-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルプロパンアミド

【化66】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (5 ml) をtert-ブチル 2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-1-メチル-2-オキソエチルカーバメート

(380 mg) に加え、生じた溶液を40分撹拌した。反応混合物を水 (100 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、クロロホルム (30 mlx3) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をエーテル洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (193 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.11(d, J=6.6Hz, 3H), 2.80(s, 3H), 3.39-3.46(m, 1H), 7.51-7.96(m, 6H).

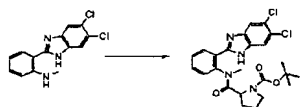
MS (FAB) : 363(M<sup>+</sup>+1, 48%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 363.0780, found 363.0788.

【0115】実施例79

tert-ブチル 2-([2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]カルボニル)-1-ピロリジンカルボキシレート

【化67】



-15℃に冷却したBoc-DL-プロリン (1.92 g) と4-メチルモルフォリン (1.22 ml) のテトラヒドロフラン(25ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (1.13g) を滴下し、30分間反応を行った。2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (2.07 g) とトリエチルアミン (1.18 ml) を反応混合物に加え、25℃下、17時間反応を行った。反応混合物を水 (250 ml) に移し、クロロホルム (80 mlx3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (675 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.46(s, 9H), 1.70-2.22(m, 4H), 2.80(s, 3H), 3.20-3.50(m, 2H), 4.01-4.07(m, 1H), 7.50-8.09(m, 6H).

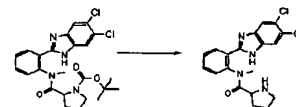
MS (FAB) : 489(M<sup>+</sup>+1, 62%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 489.1460, found 489.1487.

【0116】実施例80

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-ピロリジンカルボキサミド

【化68】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (3 ml) をtert-ブチル 2-([2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]カルボニル)-1-ピロリジンカルボキシレート (625 mg) に加え、生じた溶液を8時間撹拌した。

反応混合物を水 (100 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、クロロホルム (50mlx3) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をエーテル洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (469 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.50-1.70(m, 2H), 1.75-2.05(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.75-3.00(m, 2H), 3.75-3.80(m, 1H), 7.51-8.03(m, 6H).

MS (FAB) : 389(M<sup>+</sup>+1, 16%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 389.0935, found 389.0930.

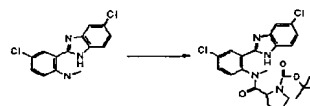
Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O · H<sub>2</sub>O: C, 56.02; H, 4.95; N, 13.75.

Found: C, 56.00; H, 4.79; N, 13.35.

【0117】実施例81

tert-ブチル 2-([4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]カルボニル)-1-ピロリジンカルボキシレート

【化69】



-15℃に冷却したBoc-DL-プロリン (8.84 g) と4-メチルモルフォリン (5.64 ml) のテトラヒドロフラン(70ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (6.17ml) を滴下し、40分間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (10.0g) とトリエチルアミン (9.53 ml) を反応混合物に加え、25℃下、3日間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (500ml) に移し、酢酸エチル (150 mlx3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物 (6.54 g) を白色固体として得た。Mp: 70-73℃.

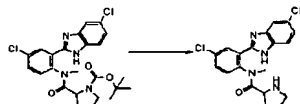
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.30(s, 9H), 1.72-2.25(m, 4H), 3.10(s, 1.5H), 3.14(s, 1.5H), 3.21-3.43(m, 2H), 4.02-4.18(m, 1H), 7.20-8.17(m, 6H).

MS (EI) : 488(M<sup>+</sup>, 3%) .

HRMS (EI) : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 488.1382, found 488.1357.

【0118】実施例82

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-ピロリジンカルボキシアミド  
【化70】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (20 ml) をtert-ブチル 2-[[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート (6.4 g) に加え、生じた溶液を1時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、クロロホルム (100 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をエーテル洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (3.88 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.58-2.00(m, 4H), 2.97(s, 3H), 3.02-3.43(m, 2H), 4.08-4.18(m, 1H), 7.28-8.13(m, 6H).  
MS (EI) : 388 (M<sup>+</sup>, 8%).  
HRMS (EI) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 388.0858, found 388.0830.

【0119】実施例83

tert-ブチル (2S)-2-[[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート

【化71】



-15℃に冷却したBoc-L-プロリン (15.0 g) と4-メチルモルフォリン (12.1 ml) のテトラヒドロフラン(300 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (9.67ml) を滴下し、50分間反応を行った。2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン (15.78 g) とトリエチルアミン (24.25 ml) を反応混合物に加え、25℃下、40時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (1.0l) に移し、酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1から2/1) で精製した。ここで得られた生成物にトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、生じた溶液を4時間攪拌した。反応混合物を水 (700 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、クロロホルム (50 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンにて再結晶した。これによって表題化合物 (4.34 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.47-2.03(m, 4H), 2.39(s, 1H), 2.43(s, 2H), 2.67-2.80(m, 2H), 3.15(s, 1H), 3.67-3.70(m, 1H), 3.86(s, 2H), 7.19-7.83(m, 6H).

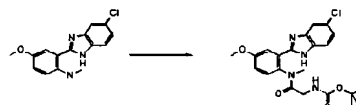
MS (FAB) : 369 (M<sup>+</sup>+1, 43%).

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O 369.1481, found 369.1480.

【0120】実施例84

tert-ブチル 2-[[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシメチルアニリノ]-2-オキソエチルカーバメート

【化72】



-15℃に冷却したBoc-グリシン (1.43 g) と4-メチルモルフォリン (1.22 ml) のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (1.34 ml) を滴下し、30分間反応を行った。2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシ-N-メチルアニリン (2.14g) とトリエチルアミン (3.09 ml) を反応混合物に加え、25℃下、16時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (150 ml) に移し、酢酸エチル (50 mlx3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1) で精製した。これによって表題化合物 (1.41 g) を白色固体として得た。

Mp: 128℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.34(s, 9H), 2.98(s, 3H), 3.23(dd, J=5.2, 16.4Hz, 1H), 3.52(dd, J=6.1, 16.4Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 6.81(m, 1H), 7.20(dd, J=2.9, 8.6Hz, 1H), 7.23-31(m, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 1H), 7.50(d, J=2.9Hz, 1H), 7.56-7.68(m, 2H), 12.88(br, 1H).

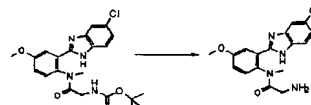
MS (FAB) : 445 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 445.1643, found 445.1661.

【0121】実施例85

2-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシフェニル]-N-メチルアセトアミド

【化73】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (10 ml) をtert-ブチル 2-[[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシメチルアニリノ]-2-オキソエチルカーバメート (1.30 g) に加え、生じた溶液を30分攪拌した。反応混合物を水 (100 ml) に移し、水酸化カリウムでpH7.0に調製し、クロロホルム (50 mlx3) で抽出した。有機層を硫

酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じたオイルにクロロホルムを加えさらにヘキサンを加えた。生じた白色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (732 mg) を得た。

Mp: 139°C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.82 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.95 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.16 (dd, J=2.9, 8.9Hz, 1H), 7.23 (dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.9Hz, 1H).

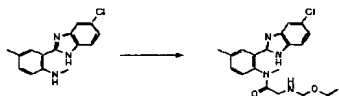
MS (FAB) : 345 ( $M^+$ +1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{18}ClN_4O_2$  345.1118, found 345.1128.

#### 【0122】実施例86

tert-ブチル 2-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-2-オキシエチルカーバメート

#### 【化74】



-20°Cに冷却したBoc-グリシン (8.43 g) と4-メチルモルフォリン (6.61 ml) のテトラヒドロフラン(160ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (7.23 ml) を滴下し、30分間反応を行った。2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N, 4-ジメチルアニリン (10.9 g) とトリエチルアミン (16.76 ml) を反応混合物に加え、25°C下、18時間反応を行った。反応混合物を水 (300ml) に移し、クロロホルム (150 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物 (6.50 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.34 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.24 (dd, J=7.30, 16.5Hz, 1H), 3.52 (dd, J=6.1, 16.5Hz, 1H), 6.85 (bt, 1H), 7.24 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.79 (br, 1H), 12.80 (br, 1H).

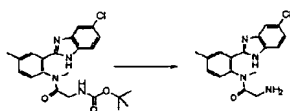
MS (FAB) : 429 ( $M^+$ +1, 49%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{22}H_{26}ClN_4O_3$  429.1693, found 429.1661.

#### 【0123】実施例87

2-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド

#### 【化75】



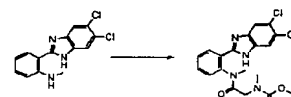
10°C下、トリフルオロ酢酸 (30 ml) をtert-ブチル 2-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-2-オキシエチルカーバメート (6.0 g) に加え、生じた溶液を1時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調整し、酢酸エチル (100 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をヘキサン/クロロホルムにて再結晶化し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (3.82 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.46 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.29-3.47 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.83 (br, 1H), 10.00 (br, 1H).

#### 【0124】実施例88

tert-ブチル 2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-2-オキシエチル(メチル)カーバメート

#### 【化76】



-15°Cに冷却したBoc-サルコシン (6.47 g) と4-メチルモルフォリン (7.52 ml) のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (4.27ml) を滴下し、30分間反応を行った。2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (10.0 g) とトリエチルアミン (9.53 ml) を反応混合物に加え、25°C下、23時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (500 ml) に移し、クロロホルム (100 mlx3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物 (3.32 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.19 (s, 4.5H), 1.36 (s, 4.5H), 2.63 (s, 1.5H), 2.73 (s, 1.5H), 9.5 (s, 1.5H), 3.07 (s, 1.5H), 3.28-3.38 (m, 0.5H), 3.41-3.49 (m, 0.5H), 3.67-3.74 (m, 0.5H), 3.87-3.93 (m, 0.5H), 7.51-7.98 (m, 6H).

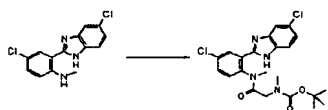
MS (EI) : 462 ( $M^+$ , 1%), 495 ( $M^+$ -73, 4%) .

HRMS (EI) : calcd for  $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_3$  462.1226, found 462.1180.

#### 【0125】実施例89

tert-ブチル 2-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-2-オキシエチル(メチル)カーバメート

#### 【化77】



-15℃に冷却したBoc-サルコシン (2.27 g) と4-メチルモルフォリン (2.03 ml) のテトラヒドロフラン(50 ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (1.67ml) を滴下し、1時間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (2.70g) とトリエチルアミン (2.58 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を反応混合物に加え、25℃下、5日間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (300 ml) に移し、酢酸エチル (80 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物 (1.80 g) を白色固体として得た。

Mp: 99℃.

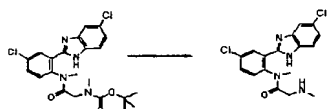
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.18(s, 4.5H), 1.37(s, 4.5H), 2.63(s, 1.5H), 2.72(s, 1.5H), 94(s, 1.5H), 3.05(s, 1.5H), 3.43-3.54(m, 1H), 3.70-3.77(m, 0.5H), 3.90-3.98(m, 0.5H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.55-7.67(m, 3H), 7.72-7.78(m, 1H), 8.08-8.13(m, 1H). MS (FAB) : 463(M<sup>+</sup>+1, 63%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 463.1304, found 463.1340.

#### 【0126】実施例90

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-(メチルアミノ)アセトアミド

【化78】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (20 ml) をtert-ブチル 2-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-2-オキソエチル(メチル)カーバメート (1.80 g) に加え、生じた溶液を1時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に移し、水酸化カリウムでpH 7.0に調整し、クロロホルム (80 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じたオイルにクロロホルムを加えさらにヘキサンを加えた。生じた白色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (1.13 g) を得た。

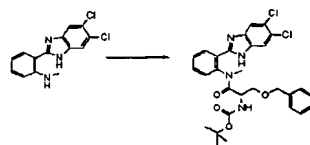
Mp: 99℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.09(s, 3H), 2.83-3.03(m, 2H), 3.03(s, 3H), 7.25(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.55-7.65(m, 3H), 7.70(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 8.05(d, J=2.5Hz, 1H). MS (EI) : 362 (M<sup>+</sup>, 32%) .

#### 【0127】実施例91

tert-ブチル 1-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-2-オキソエチルカーバメート

【化79】



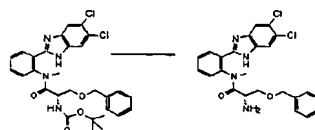
-15℃に冷却したBoc-O-ベンジル-L-セリン (10.9 g) と4-メチルモルフォリン (5.08 ml) のテトラヒドロフラン(180 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (5.55 ml) を滴下し、30分間反応を行った。2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (9.0 g) とトリエチルアミン (12.8 ml) を反応混合物に加え、25℃下、50時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (700 ml) に移し、クロロホルム (300 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1→2/1)で精製した。これによって表題化合物 (2.04 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.01(s, 6H), 1.33(s, 3H), 3.06(s, 1.5H), 3.14(s, 1.5H), 3.26-3.56(m, 2H), 3.97(s, 1H), 4.24(s, 1H), 4.13-4.35(m, 1H), 6.92-8.08(m, 11H). MS (FAB) : 569(M<sup>+</sup>+1, 1%), 496(M<sup>+</sup>-73, 4%) .

#### 【0128】実施例92

2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルプロパンアミド

【化80】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (20 ml) をtert-ブチル 1-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-2-オキソエチルカーバメート (2.0 g) に加え、生じた溶液を8時間攪拌した。反応混合物を水 (250 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調整し、クロロホルム (80 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をエーテル洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (1.23 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.82(s, 3H), 3.19-3.37(m, 1H), 3.52-3.57(m, 1H), 3.63-3.69(m, 1H), 4.44(s, 2H), 7.24

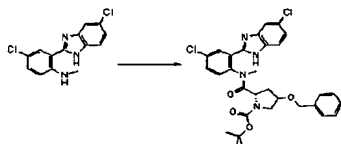
-7.40(m, 7H), 7.54-7.70(m, 2H), 7.88-7.90(m, 2H).

MS (FAB) : 469 ( $M^+ + 1$ , 22%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{24}H_{23}Cl_2N_4O_2$  469.1198, found 469.1170.

#### 【0129】実施例93

tert-ブチル (2R, 4R)-4-(ベンジルオキシ)-2-[[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート  
【化81】



-15℃に冷却したN- $\alpha$ -tert-ブトキシカルボニル-O-ベンジル-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン (24.0 g) と4-メチルモルフォリン (13.67 ml) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (11.2 ml) を滴下し、1時間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (18.18 g) とトリエチルアミン (17.3 ml) を反応混合物に加え、25℃下、3日間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (500 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1→1/1) で精製した。これによって表題化合物 (3.82 g) を白色固体として得た。

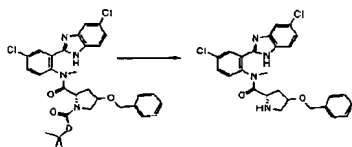
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.36(s, 4.5H), 1.45(s, 4.5H), 2.16-2.27(m, 2H), 3.12(s, 1.5H), 3.17(s, 1.5H), 3.35-3.58(m, 2H), 3.76-3.93(m, 1H), 4.17(s, 1H), 4.02-4.32(m, 1H), 4.42(s, 1H), 7.05-8.18(m, 11H).

MS (FAB) : 595 ( $M^+ + 1$ , 13%).

#### 【0130】実施例94

(2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-ピロリジンカルボキシアミド

#### 【化82】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (10 ml) をtert-ブチル (2R, 4R)-4-(ベンジルオキシ)-2-[[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート (3.70 g) に加え、生じた溶液を4時間攪拌した。反応混合物を水 (300

ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調整し、酢酸エチル (100 ml x 2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させヘキサンを加えた。生じた固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (3.20 g) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.04-2.12(m, 2H), 2.98(s, 3H), 3.24-3.42(m, 2H), 4.09-4.41(m, 4H), 7.04-8.18(m, 11H).

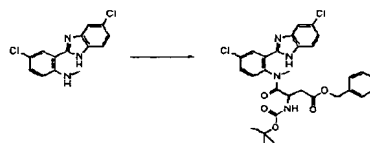
MS (FAB) : 495 ( $M^+ + 1$ , 30%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{26}H_{25}Cl_2N_4O_2$  495.1365, found 495.1328.

#### 【0131】実施例95

ベンジル (3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-4-オキソプタノエート

#### 【化83】



-20℃に冷却したBoc-D-Asp(OBn)-OH (13.3 g) と4-メチルモルフォリン (7.52ml) のテトラヒドロフラン (70ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (6.16 ml) を滴下し、3時間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (10.0 g) とトリエチルアミン (9.53 ml) を反応混合物に加え、25℃下、5日間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (400 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1→2/1) で精製した。これによって表題化合物 (1.51 g) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.95(s, 4.5H), 1.32(s, 4.5H), 2.33-2.57(m, 1H), 2.63-2.76(m, 0.5H), 2.80-2.90(m, 0.5H), 2.96(s, 1.5H), 3.02(s, 1.5H), 3.40-3.44(m, 1H), 4.73-4.82(m, 1H), 5.02-5.08(m, 1H), 7.08-8.15(m, 11H).

MS (FAB) : 597 ( $M^+ + 1$ , 10%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{30}H_{31}Cl_2N_4O_5$  597.1672, found 597.1699.

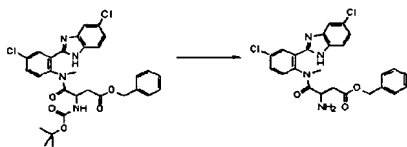
Anal. Calcd for  $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_5 \cdot 0.5H_2O$ : C, 59.41; H, 5.16; N, 9.23. Found: C, 59.03; H, 5.05; N, 9.12.

#### 【0132】実施例96

ベンジル (3S)-3-アミノ-4-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-4-オキソ

ブタノエート

【化84】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (3 ml) をベンジル (3S)-3-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-4-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-4-オキソブタノエート (250 mg) に加え、生じた溶液を3時間攪拌した。反応混合物を水 (100 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、酢酸エチル (50 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (93 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.53(dd, J=5.6, 16.5Hz, 1H), 2.74(s, 3H), 2.92(dd, J=6, 16.5Hz, 1H), 3.78(dd, J=5.6, 8.6Hz, 1H), 5.08(d, J=12.5Hz, 1H), 5.13(d, J=12.5Hz, 1H), 7.23-7.43(m, 6H), 7.57-7.71(m, 4H), 7.94(d, J=2.3Hz, 1H).

MS (FAB) : 497(M<sup>+</sup>+1, 9%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 497.1147, found 497.1137.

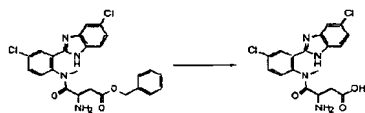
Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 60.37; H, 4.46; N, 11.26.

Found: C, 60.20; H, 4.45; N, 11.32.

【0133】実施例97

(3S)-3-アミノ-4-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-4-オキソブタノイックアシッド

【化85】



ベンジル (3S)-3-アミノ-4-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-4-オキソブタノエート (160 mg)、10%Pd-C (100 mg)、およびエタノール (15 ml) の混合物を水素雰囲気下、2時間反応させた。反応混合物をセライトにてろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (128 mg) を白色固体として得た。

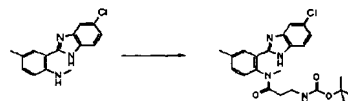
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.34-2.43(m, 1H), 2.64-2.75(m, 1H), 2.81(s, 3H), 2.84(m, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.57-7.78(m, 4H), 7.99(d, J=2.6Hz, 1H).

MS (FAB) : 407(M<sup>+</sup>+1, 7%) .

【0134】実施例98

tert-ブチル 3-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-3-オキソプロピルカーバメート

【化86】



-20℃に冷却したBoc-β-アラニン (2.46 g) と4-メチルモルフォリン (1.8 ml) のテトラヒドロフラン(70 ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (2.0 ml) を滴下し、1時間反応を行った。2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン (2.95 g) とトリエチルアミン (4.6 ml) を反応混合物に加え、25℃下、2日間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (80 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (2.98 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.31(s, 9H), 2.38(s, 3H), 2.84(s, 1.5H), 2.86(s, 1.5H), 3.03-3.28(m, 4H), 7.37-8.09(m, 6H).

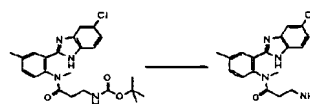
MS (FAB) : 443(M<sup>+</sup>+1, 32%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 443.1849, found 443.1879.

【0135】実施例99

3-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルプロパンアミド

【化87】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (25 ml) をtert-ブチル 3-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-3-オキソプロピルカーバメート (2.5 g) に加え、生じた溶液を1時間攪拌した。反応混合物を水 (150 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調製し、酢酸エチル (80 mlx2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をヘキサン/クロロホルムにて再結晶化し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (1.80 g) を得た。

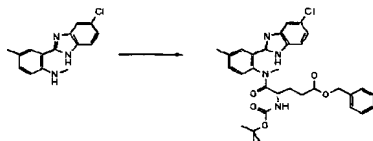
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.32-2.38(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.87-3.02(m, 2H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.41(d, J=8.3Hz, 1H), 7.47(d, J=1.7, 8.3Hz, 1H), 7.55-7.77(m, 4H), 7.84(m, 1H), 13.18(br, 1H).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{18}H_{20}ClN_4O$  343.1325, found 343.1318.

【0136】実施例100

ベンジル (4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-5-オキソペンタノエート

【化88】



-20℃下、Boc-L-Glu(OBn)-OH (9.68 g) と4-メチルモルフォリン (3.94 ml) のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (4.31 ml) を滴下し、1時間反応を行った。2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N, 4-ジメチルアニリン (6.50 g) とトリエチルアミン (10.0 ml) を反応混合物に加え、25℃下、2日間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、酢酸エチル (100 mlx2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物 (1.98 g) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.09(s, 4.5H), 1.32(s, 4.5H), 2.09-2.39(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.97(s, 1.5H), 3.02(s, 1.5H), 3.96-4.12(m, 1H), 4.73-5.12(m, 2H), 7.16-7.86(m, 11H).

MS (FAB) : 591( $M^+$ +1, 29%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{32}H_{36}ClN_4O_5$  591.2374, found 591.2349.

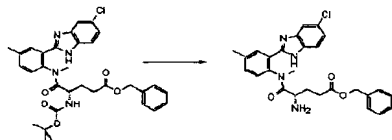
Anal. Calcd for  $C_{32}H_{35}ClN_4O_5$ : C, 65.02; H, 5.97; N, 9.48.

Found: C, 64.77; H, 5.76; N, 9.36.

【0137】実施例101

ベンジル (4R)-4-アミノ-5-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-5-オキソペンタノエート

【化89】



-5℃下、トリフルオロ酢酸 (30 ml) をベンジル (4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-5-オキソペンタノエート (1.70 g) に加え、生じた溶液

を5時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調整し、酢酸エチル (80 mlx3) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (1.60 g) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.68-1.86(m, 1H), 1.88-2.01(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.30-2.43(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.81(s, 3H), 4.68-4.88(m, 1H), 5.05(s, 2H), 7.13-7.71(m, 11H).

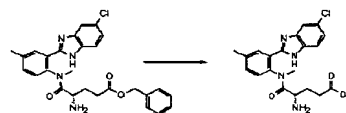
MS (FAB) : 491( $M^+$ +1, 13%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{27}H_{28}ClN_4O_3$  491.1849, found 491.1847.

【0138】実施例102

(4R)-4-アミノ-5-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-5-オキソペンタノイックアシッド

【化90】



ベンジル (4R)-4-アミノ-5-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-5-オキソペンタノエート (1.60 g)、10%Pd-C (200 mg)、およびメタノール (25 ml) の混合物を水素雰囲気下、3時間反応させた。反応混合物をセライトにてろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (820 mg) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.48-1.63(m, 1H), 1.70-1.98(m, 2H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.86(s, 3H), 3.63-3.69(m, 1H), 7.17-7.30(m, 2H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.55-7.66(m, 2H), 7.73-7.76(m, 1H).

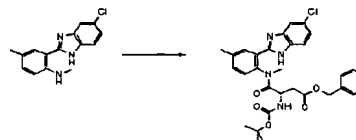
MS (FAB) : 401( $M^+$ +1, 22%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{20}H_{22}ClN_4O_3$  401.1380, found 401.1378.

【0139】実施例103

ベンジル (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-4-オキソプタノエート

【化91】



-20℃下、Boc-L-Asp(OBn)-OH (22.1 g) と4-メチルモル



フォリン (9.4 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (9.1 ml) を滴下し、40分間反応を行った。2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン (15.5 g) とトリエチルアミン (23.8 ml) を反応混合物に加え、25℃下、2日間反応を行った。反応混合物を水 (600 ml) に移し、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。これによって表題化合物 (3.39 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.99 (s, 4.5H), 1.33 (s, 4.5H), 2.40 (s, 1.5H), 2.36-2.40 (m, 0.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.47-2.58 (m, 0.5H), 2.68-2.77 (m, 0.5H), 2.83-2.89 (m, 0.5H), 9.0 (s, 1.5H), 2.98 (s, 1.5H), 4.39-4.53 (m, 1H), 4.79-5.07 (m, 2H), 7.07-7.88 (m, 11H).

MS (FAB) : 577 (M<sup>+</sup>+1, 21%).

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 577.2217, found 577.2230.

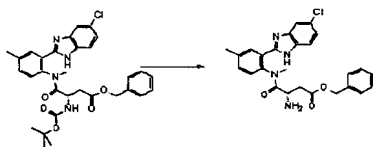
Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 64.52; H, 5.76; N, 9.71.

Found: C, 64.45; H, 5.75; N, 9.71.

#### 【0140】実施例104

ベンジル (3R)-3-アミノ-4-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-4-オキソプロタノエート

#### 【化92】



10℃下、トリフルオロ酢酸 (40 ml) をベンジル (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-4-オキソプロタノエート (3.39 g) に加え、生じた溶液を3時間攪拌した。反応混合物を水 (300 ml) に移し、水酸化カリウムの添加によりpH7.0に調整し、酢酸エチル (100 ml x 2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をヘキサンにて洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (2.74 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.41 (s, 3H), 2.53 (dd, J=5.6, 16.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.92 (dd, J=8.9, 16.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J=5.6, 8.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.58-7.70 (m, 3H).

MS (FAB) : 477 (M<sup>+</sup>+1, 28%).

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 477.1693, found

d 477.1682.

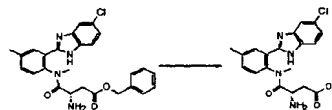
Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.47; H, 5.28; N, 11.75.

Found: C, 65.44; H, 5.39; N, 11.80.

#### 【0141】実施例105

(3R)-3-アミノ-4-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-4-オキソプロタノエート

#### 【化93】



ベンジル (3R)-3-アミノ-4-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-4-オキソプロタノエート (2.70 g)、10%Pd-C (280 mg)、およびメタノール (90 ml) の混合物を水素雰囲気下、2時間反応させた。反応混合物をセラライトにてろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (2.10 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.26-2.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.97-4.08 (m, 1H), 7.17-7.30 (m, 1H), 7.43-7.68 (m, 4H), 7.75-7.82 (m, 1H).

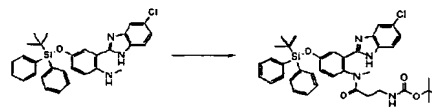
MS (FAB) : 387 (M<sup>+</sup>+1, 16%).

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 387.1223, found 387.1226.

#### 【0142】実施例106

tert-ブチル 3-[4-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-3-オキソプロピルカーバメート

#### 【化94】



-20℃に冷却したBoc-β-アラニン (384 mg) と4-メチルモルフォリン (293 μl) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (293 μl) を滴下し、1時間反応を行った。4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (900 mg) とトリエチルアミン (732 μl) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を反応混合物に加え、25℃下、16時間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をイソプロピルアルコール (80 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (2.0 g) を加えた。25℃下、2時間攪拌した後、水 (150 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネ

シウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物(410 mg)を白色固体として得た。

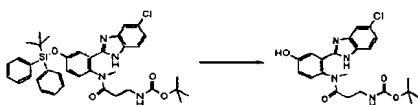
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.09(s, 9H), 1.27(s, 9H), 1.96-2.11(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.99-3.13(m, 2H), 6.58-6.63(m, 1H), 6.64(dd,  $J=2.9, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.15(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.42-7.53(m, 6H), 7.59(d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.61(m, 1H), 7.67-7.77(m, 5H), 12.90(br, 1H). MS (FAB) : 683( $M^++1$ , 3%).

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Si}$  683.2820, found 683.2785.

#### 【0143】実施例107

tert-ブチル 3-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ヒドロキシメチルアニリノ]-3-オキソプロピルカーバメート

#### 【化95】



5℃に冷却したtert-ブチル 3-[4-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-3-オキソプロピルカーバメート(400 mg)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M in THF, 878  $\mu\text{l}$ )を滴下し、10分間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(200 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させ、ヘキサンを加えた。生じた固体をヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥を行った。これによって表題化合物(250 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.29(s, 9H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.88(s, 3H), 3.05-3.22(m, 2H), 6.96(dd,  $J=2.6, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.31-7.39(m, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.65-7.70(m, 1H).

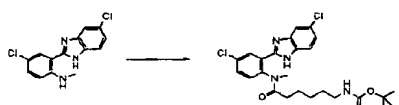
MS (FAB) : 445( $M^++1$ , 28%).

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_4$  445.1642, found 445.1651.

#### 【0144】実施例108

tert-ブチル 6-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-6-オキソヘキシルカーバメート

#### 【化96】



-20℃に冷却した6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

ヘキサノイックアシッド(1.12 g)と4-メチルモルフォリン(1.12 ml)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート(0.855 ml)を滴下し、40分間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(1.50 g)とトリエチルアミン(2.15 ml)を反応混合物に加え、25℃下、30時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物(0.99 g)を白色アモルファス固体として得た。

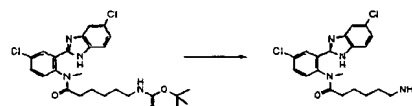
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.34(s, 9H), 0.96-1.78(m, 6H), 1.98-2.16(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.80-3.02(m, 2H), 6.65-6.77(m, 1H), 7.46-8.12(m, 5H).

MS (FAB) : 505( $M^++1$ , 1%).

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$  505.1773, found 505.1757.

#### 【0145】実施例109

6-アミノ-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルヘキサナムイド



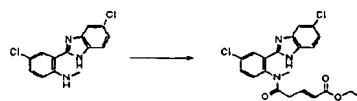
5℃下、トリフルオロ酢酸(5 ml)をtert-ブチル 6-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-6-オキソヘキシルカーバメート(800 mg)に加え、生じた溶液を1時間攪拌した。反応混合物を水(200 ml)に移し、水酸化ナトリウムの添加によりpH 7.0に調製し、クロロホルム(100 ml $\times$ 2)にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。生じた白色固体をヘキサン/クロロホルムにて再結晶化を行った。これによって表題化合物(415 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.80-1.35(m, 8H), 1.70-2.03(m, 2H), 2.83-2.46(m, 2H), 3.08(s, 3H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.54-7.65(m, 4H), 8.07-8.08(m, 1H).

#### 【0146】実施例110

エチル (2E)-5-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-5-オキソ-2-ペンテノエート

#### 【化97】



-20℃に冷却したモノ-エチル (R)-3-アセトキシグルタレート(5.80 g)と4-メチルモルフォリン(4.86 ml)

のテトラヒドロフラン(110 ml)溶液に、イソプロピルクロロフォルメート (3.98ml) を滴下し、1時間反応を行った。4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン (6.47 g) とトリエチルアミン (6.16 ml) を反応混合物に加え、25℃下、5日間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物 (1.83 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.07 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 5.58-5.77 (m, 1H), 6.43-6.58 (m, 0.5H), 6.68-6.80 (m, 0.5H), 7.21-8.08 (m, 6H).

MS (FAB) : 432 (M<sup>+</sup>+1, 42%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 432.0881, found 432.0902.

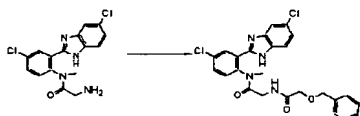
Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.35; H, 4.43; N, 9.72.

Found: C, 58.31; H, 4.57; N, 9.53.

#### [0147] 実施例111

2-(ベンジルオキシ)-N-{2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリン]-2-オキソエチル}アセトアミド

#### [化98]



5℃に冷却した2-アミノ-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド (1.27 g) とトリエチルアミン (658 μl) のジクロロメタン (30 ml) 溶液にベンジルオキシアセチルクロライド (689 μl) を滴下し、20分間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (150 ml) に移し、クロロホルム (80 ml x 2) で抽出した後、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (458 mg) を黄色固体として得た。

Mp: 181-184℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.00 (s, 3H), 3.46 (dd, J=4.8, 16.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=5.2, 16.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.23-7.37 (m, 6H), 7.56-7.68 (m, 3H), 7.74 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.89 (br, 1H), 8.08 (d, J=2.6 Hz, 1H), 13.07 (br, 1H).

MS (FAB) : 497 (M<sup>+</sup>+1, 1%) .

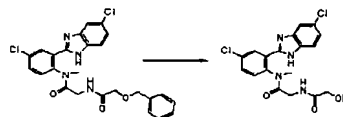
HRMS (FAB) : calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 497.1147, found

497.1191.

#### [0148] 実施例112

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-(グリコイルアミノ)-N-メチルアセトアミド

#### [化99]



-78℃下、2-(ベンジルオキシ)-N-{2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリン]-2-オキソエチル}アセトアミド (410 mg) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に三臭化ホウ素 (1.23 ml, 1.0Mジクロロメタン溶液) を滴下した。-78℃下、15分間反応を行ったあと、反応混合物を水 (200ml) に移し、水酸化カリウムにてpH7.0に調整し、クロロホルム (50 ml x 8) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。これによって表題化合物 (244 mg) を白色固体として得た。

Mp: 182℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.97 (s, 3H), 3.46 (dd, J=4.2, 16.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=5.2, 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.74 (dd, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.87 (br, 1H), 8.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 13.09 (br, 1H).

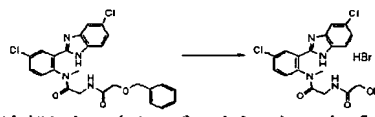
MS (FAB) : 407 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 407.0678, found 407.0648.

#### [0149] 実施例113

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-(グリコイルアミノ)-N-メチルアセトアミド ハイドロブロミド

#### [化100]



-78℃に冷却した2-(ベンジルオキシ)-N-{2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリン]-2-オキソエチル}アセトアミド (4.56 g) のジクロロメタン (70ml) 溶液に三臭化ホウ素 (9.32 ml, 1.0Mジクロロメタン溶液) を滴下し、30分間反応を行った。反応混合物を水 (400 ml) に移した。生じた固体を水およびヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (1.32 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.96 (s, 3H), 3.48 (dd, J=4.2, 16.3 Hz, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 7.33 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.65-7.83 (m, 4H), 7.95-8.02 (m, 1H), 8.10 (d, J=2.3 Hz, 1H).

MS (FAB) : 407 ( $M^+ + 1$ , 48%) .

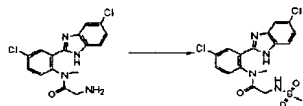
Anal. Calcd for  $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3 \cdot 0.9HBr$ : C, 44.65; H, 3.74; N, 11.57.

Found: C, 44.44; H, 4.04; N, 11.52.

#### 【0150】 実施例114

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチル-2-[(メチルスルフォニル)アミノ]アセトアミド

#### 【化101】



2-アミノ-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(145 mg)とトリエチルアミン(175  $\mu$ l)のジクロロメタン(5 ml)溶液に塩化メタンスルホン(35  $\mu$ l)を加え、1時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(100 ml)に移し、酢酸エチル(50 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテル洗浄し、乾燥した。これによって表題化合物(129 mg)を白色固体として得た。

Mp: 137°C.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.88(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.40-3.63(m, 2H), 7.19-8.31(m, 6H).

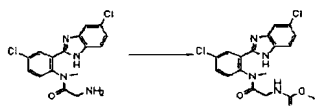
MS (FAB) : 427 ( $M^+ + 1$ , 23%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{17}Cl_2N_4O_3S$  427.0399, found 427.0402.

#### 【0151】 実施例115

メチル 2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチルアニリノ]-2-オキシエチルカーバメート

#### 【化102】



5°Cに冷却した2-アミノ-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(670 mg)とトリエチルアミン(401  $\mu$ l)のジクロロメタン(20 ml)溶液にメチルクロロホルム(163  $\mu$ l)を滴下し、30分間反応を行った。反応混合物を水(200 ml)に移し、クロロホルム(60 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、ヘキサンを加えた。生じた白色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物(580 mg)を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.01(s, 3H), 3.23-3.32(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.58(dd, J=6.3, 16.5 Hz, 1H), 7.18-7.33(m,

2H), 7.59(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.56-7.72(m, 2H), 7.73(dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 8.07(d, J=2.5 Hz, 1H), 13.01(br, 1H).

MS (FAB) : 407 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$  407.0678, found 407.0693.

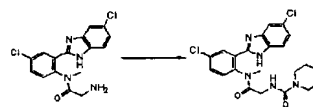
Anal. Calcd for  $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3 \cdot 0.1H_2O$ : C, 52.84; H, 3.97; N, 13.70.

Found: C, 53.13; H, 4.37; N, 13.31.

#### 【0152】 実施例116

N-[2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]-2-オキシエチル]-4-モルフォリンカルボキシアミド

#### 【化103】



10°C下、2-アミノ-N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(740 mg)とトリエチルアミン(591  $\mu$ l)のジクロロメタン(10 ml)溶液に4-モルフォリンカルボニルクロライド(321  $\mu$ l)を滴下し、2時間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水(150 ml)に移し、クロロホルム(100 ml)で抽出した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させヘキサンを加えた。生じた固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物(924 mg)を白色固体として得た。

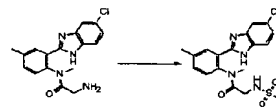
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.85(s, 1.5H), 2.87(s, 1.5H), 3.28-3.33(m, 4H), 3.41-6.3(m, 6H), 7.07-7.16(m, 1H), 7.2-7.31(m, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.60-7.67(m, 1H), 7.69-7.73(m, 1H), 8.01(m, 1H), 13.07(s, 0.5H), 13.13(s, 0.5H).

MS (FAB) : 462 ( $M^+ + 1$ , 45%) .

#### 【0153】 実施例117

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチル-2-[(メチルスルフォニル)アミノ]アセトアミド

#### 【化104】



5°Cに冷却した2-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド(640 mg)とトリエチルアミン(540  $\mu$ l)のジクロロメタン(20 ml)溶液に、メタンスルホンクロライド(151  $\mu$ l)を滴下し、18時間反応を行った。反応混合物を水(150 ml)に移し、クロロホルム(80 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、

濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(120 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.45(s, 3H), 2.88(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.49-3.53(m, 2H), 03-7.18(m, 1H), 7.19-7.28(m, 1H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.55-7.59(m, 2H), 7.81(br, 1H), 13.02(br, 1H).

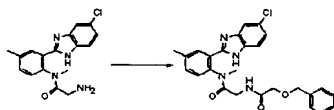
MS (FAB) : 407 ( $M^+$ +1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  407.0944, found 407.0955.

#### 【0154】 実施例118

2-(ベンジルオキシ)-N-[2-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-2-オキソエチル]アセトアミド

#### 【化105】



5℃に冷却した2-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド (1.20 g) とトリエチルアミン (660  $\mu$ l) のジクロロメタン(30 ml)溶液に、ベンジルオキシアセチルクロライド (690  $\mu$ l) を滴下し、1時間反応を行った。

反応混合物を水 (300 ml) に移し、クロロホルム (100 ml $\times$ 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (120 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.48(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.46(d, J=4.6, 16.8Hz, 1H), 7.2(dd, J=5.1, 16.8Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 4.53(s, 2H), 7.21-7.37(m, 6H), 7.46(m, 2H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.81-7.91(m, 2H), 12.92(br, 1H).

MS (FAB) : 477 ( $M^+$ +1, 23%) .

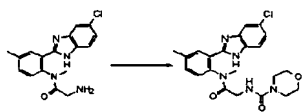
HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3$  477.1693, found 477.1711.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.25; H, 5.40; N, 11.53.

Found: C, 64.26; H, 5.54; N, 11.32.

#### 【0155】 実施例119

N-[2-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ジメチルアニリノ]-2-オキソエチル]-4-モルフォリンカルボキシアミド



5℃に冷却した2-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルアセトアミド (820 mg) とトリエチルアミン (1.04 ml) のジクロロメタン(30 ml)溶液に、4-モルフォリンカルボニルクロライド (291  $\mu$ l) を滴下し、18時間反応を行った。反応混合物を水 (200 ml) に移し、クロロホルム (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させ、ヘキサンを加えた。生じた固体をろ過しヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (60 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.43(s, 3H), 2.83(s, 3H), 3.23-3.38(m, 4H), 3.38-3.67(m, 6H), 7.14-7.78(m, 6H).

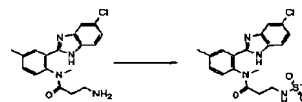
MS (FAB) : 442 ( $M^+$ +1, 34%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$  442.1645, found 442.1667.

#### 【0156】 実施例120

N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]プロパンアミド

#### 【化106】



5℃下、3-アミノ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチルプロパンアミド (170 mg) とトリエチルアミン (207  $\mu$ l) のジクロロメタン (8 ml) 溶液にメタンスルホニルクロライド (42  $\mu$ l) を加え、20分間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (100 ml) に移し、クロロホルム (50 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、減圧下乾燥した。これによって表題化合物 (120 mg) を白色アモルファス固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.13-2.25(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.95(s, 3H), 06-3.13(m, 2H), 6.82(br, 1H), 7.24(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.39(d, J=8.3Hz, 1H), 7.43-7.46(m, 1H), 7.59(d, J=8.6Hz, 1H), 7.64(br, 1H), 7.78(br, 1H), 12.88(br, 1H).

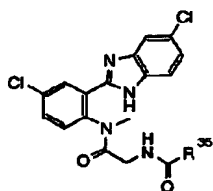
MS (FAB) : 421 ( $M^+$ +1, 42%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$  421.1101, found 421.1118.

#### 【0157】 同様に、下記化合物を得た。

実施例121~124

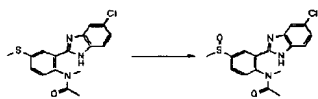
#### 【表7】



実施例	R <sup>33</sup>	化合物データ
121		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.03(s, 3H), 3.70(dd, J=4.7, 16.6 Hz, 1H), 3.95(d, J=5.5, 16.6 Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 1H), 7.55-7.82(m, 6H), 7.96-8.15(m, 2H), 8.62-8.72(m, 1H), 8.85-8.93(m, 1H). MS (FAB): 454(M <sup>+</sup> +1, 35%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 454.0837, found 454.0797.
122		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.04(s, 3H), 3.70(dd, J=4.7, 16.6 Hz, 1H), 3.95(d, J=5.5, 16.6 Hz, 1H), 7.25-9.17(m, 10H). MS (FAB): 455(M <sup>+</sup> +1, 35%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 455.0789, found 455.0778.
123		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.02(s, 3H), 3.85(dd, J=5.7, 16.3 Hz, 1H), 03(dd, J=7.1, 16.3 Hz, 1H), 6.58-6.63(m, 1H), 7.10-7.18(m, 1H), 7.22-7.32(m, 1H), 7.58-7.87(m, 5H), 8.05-8.12(m, 1H), 8.43-8.52(m, 1H). MS (FAB): 443(M <sup>+</sup> +1, 20%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 443.0677, found 443.0669.
124		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.03(s, 3H), 3.50(dd, J=4.9, 16.2 Hz, 1H), 3.90(dd, J=6.1, 16.2 Hz, 1H), 7.11-7.18(m, 1H), 7.21-7.35(m, 1H), 7.55-7.85(m, 6H), 8.06-8.13(m, 1H), 8.82-8.91(m, 1H). MS (FAB): 459(M <sup>+</sup> +1, 35%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 459.0449, found 459.0446.

#### 【0158】 実施例125

N-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(メチルスルフィニル)フェニル]-N-メチルアセトアミド



25℃下、N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(メチルスルファニル)フェニル]-N-メチルアセトアミド (300 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、3-クロロパーベンゾイックアシッド (150 mg) を加え20分間反応を行った。反応混合物を飽和食塩水 (150 ml) に移し、クロロホルム (50 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) で精製した。これによって表題化合物 (202 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66(s, 3H), 2.88(s, 3H), 3.03(s, 3H), 7.21-7.32(m, 1H), 7.52-7.76(m, 3H), 7.87-7.91

(m, 1H), 8.23-8.26(m, 1H).

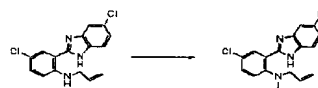
MS (FAB): 362(M<sup>+</sup>+1, 10%).

HRMS (FAB): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 362.0729, found 362.0750.

#### 【0159】 実施例126

(2E)-N-アリル-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ブテンアミド

#### 【化107】



25℃下、N-アリル-4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン (1.59 g) のピリジン (20 ml) 溶液にクロトニルクロライド (527 μl) を滴下し、4時間反応を行った。反応混合物を水 (300 ml) に移し、1N HCl水溶液でpH5.0に調整し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1→5/1)で精製した。  
これによって表題化合物(631 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.61(d, J=6.9Hz, 3H), 3.60(dd, J=7.6, 14.9Hz, 1H), 4.69(dd, J=5.1, 14.9Hz, 1H), 4.87-5.00(m, 2H), 5.58-5.64(m, 1H), 5.70-5.83(m, 1H), 6.50-6.63(m, 1H), 7.24(dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H), 7.32(d, J=8.3Hz, 1H), 7.59-7.68(m, 3H), 8.07(d, J=2.3Hz, 1H), 12.92(s, 1H).

MS (EI) : 385 ( $M^+$ , 24%).

HRMS (EI) : calcd for  $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O$  385.0749, found 385.0739.

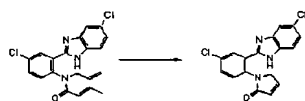
Anal. Calcd for  $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O \cdot 0.1H_2O$ : C, 61.88; H, 4.47; N, 10.83.

Found: C, 61.73; H, 4.48; N, 10.62.

#### 【0160】実施例127

1-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン

#### 【化108】



25℃下、(2E)-N-アリル-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ブテンアミド(153 mg)とビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ベンジリデンルテニウム(IV)ジクロライド(16 mg)のベンゼン(3 ml)溶液を、1時間攪拌した後、50℃で3時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1)で精製した。これによって表題化合物(57 mg)を薄灰色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.50(s, 2H), 6.06-6.09(m, 1H), 7.17-7.25(m, 1H), 7.44-48(m, 1H), 7.58(d, J=8.5Hz, 1H), 7.49-7.60(m, 2H), 7.67(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 7.92(d, J=2.3Hz, 1H), 12.85(s, 1H).

MS (FAB) : 344 ( $M^+$ +1, 100%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{12}Cl_2N_3O$  344.0357, found 344.0374.

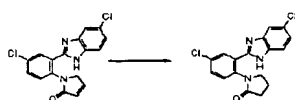
Anal. Calcd for  $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O \cdot 0.2H_2O$ : C, 58.70; H, 3.25; N, 12.08.

Found: C, 58.85; H, 3.30; N, 12.09.

#### 【0161】実施例128

1-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ピロリジノン

#### 【化109】



25℃下、1-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン(550 mg)のメタノール(20 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(121 mg)を加え、4時間反応を行った。反応混合物を水(200 ml)に移し、生じた固体を水、ヘキサンにて洗浄し、減圧下乾燥した。これによって表題化合物(426 mg)を灰色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.09-2.14(m, 2H), 2.23-2.29(m, 2H), 3.75(t, J=6.8Hz, 2H), 7.23(dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.50(d, J=8.6Hz, 1H), 7.54-7.68(m, 3H), 7.96(d, J=2.3Hz, 1H), 12.91(br, 1H).

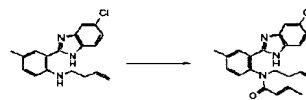
MS (FAB) : 346 ( $M^+$ +1, 100%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{14}Cl_2N_3O$  346.0514, found 346.0530.

#### 【0162】実施例129

(2E)-N-(3-ブテニル)-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-ブタンアミド

#### 【化110】



5℃に冷却したN-(3-ブテニル)-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルアニン(2.15 g)のピリジン(50 ml)溶液にtrans-クロトニルクロリド(726  $\mu$ l)を滴下し、60時間反応を行った。反応混合物を1N塩酸水溶液(400 ml)に移し、酢酸エチル(200 ml)で抽出した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物(1.55 g)を白色固体として得た。

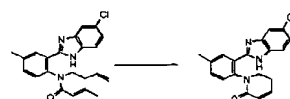
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.60(d, J=6.6Hz, 3H), 2.12-2.22(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.90-98(m, 1H), 4.00-4.12(m, 1H), 4.91-4.99(m, 2H), 5.56-5.78(m, 2H), 6.50-6.62(m, 1H), 7.20(d, J=7.9Hz, 1H), 7.21(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.41(dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H), 7.58(d, J=8.6Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 7.81(d, J=1.3Hz, 1H), 12.73(br, 1H). MS (FAB) : 380 ( $M^+$ +1, 82%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{22}H_{23}ClN_3O$  380.1529, found 380.1501.

#### 【0163】実施例130

1-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-5,6-ジヒドロ-2(1H)-ピリジノン

#### 【化111】



(2E)-N-(3-ブテニル)-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-ブタンアミド

(1.55 g) のトルエン (150 ml) 溶液にビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ベンジリデンルテニウム (IV) ジクロライド (335mg) を加え、50℃下、2時間反応を行った。反応混合物を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、ヘキサンを加え、結晶化した。これによって表題化合物 (1.20 g) を灰色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.29 (s, 3H), 2.50 (br, 2H), 3.79 (br, 2H), 5.68 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.71 (dt, J=4.3, 9.9Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.47-7.65 (m, 3H), 12.74 (br, 1H).

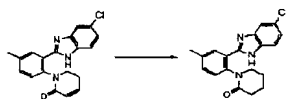
MS (FAB) : 338 (M<sup>+</sup>+1, 53%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O 338.1060, found 338.1090.

#### 【0164】実施例131

1-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-2-ピペリジノン

#### 【化112】



25℃下、1-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-5,6-ジヒドロ-2(1H)-ピリジノン (1.10 g) のメタノール (80 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.46 g) を加え、10時間反応を行った。反応混合物を水 (400 ml) に移し、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、減圧下乾燥した。これによって表題化合物 (810 mg) を灰色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.80-2.03 (m, 4H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 5.5-3.67 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.48-7.68 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 12.73 (br, 1H).

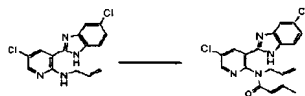
MS (FAB) : 340 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O 340.1216, found 340.1215.

#### 【0165】実施例132

(2E)-N-アリル-N-[5-クロロ-3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジニル]-2-ブテンアミド

#### 【化113】



25℃下、N-アリル-5-クロロ-4-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジンアミド (3.75 g) のピリジン (50 ml) 溶液にtrans-クロトニルクロリド (1.23 ml) を滴下し、19時間反応を行った。反応混合物を2N塩酸水溶液 (250 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) で抽

出した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製した。これによって表題化合物 (960 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.46-1.79 (m, 3H), 3.67-4.08 (m, 1H), 4.35-4.72 (m, 1H), 4.86-5.19 (m, 2H), 5.53-5.98 (m, 2H), 6.44-6.58 (m, 1H), 7.26 (dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.6Hz, 1H), 12.95 (br, 1H).

MS (FAB) : 387 (M<sup>+</sup>+1, 10%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 387.0779, found 387.0784.

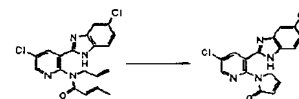
Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O: C, 58.93; H, 4.16; N, 14.47.

Found: C, 58.86; H, 4.34; N, 14.49.

#### 【0166】実施例133

1-[5-クロロ-3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジニル]-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン

#### 【化114】



25℃下、(2E)-N-アリル-N-[5-クロロ-3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジニル]-2-ブテンアミド (900 mg) のジクロロメタン (150 ml) 溶液にビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ベンジリデンルテニウム (IV) ジクロライド (96 mg) を加え、48時間反応を行った。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製した。これによって表題化合物 (588 mg) を茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.83 (s, 2H), 6.03-6.07 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H), 8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.5Hz, 1H), 12.81 (s, 1H).

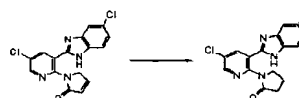
MS (FAB) : 345 (M<sup>+</sup>+1, 32%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 345.0309, found 345.0294.

#### 【0167】実施例134

1-[5-クロロ-3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジニル]-2-ピロリジノン

#### 【化115】



25℃下、1-[5-クロロ-3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジニル]-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン (550 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (602 mg) を加え、40時間反応を行



った。反応混合物を飽和食塩水(200 ml)に移し、酢酸エチル(80 ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(135 mg, 24%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.14-2.30 (m, 4H), 4.03-4.08 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.49-7.76 (m, 2H), 8.36 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 8.66 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 12.86 (br, 1H).

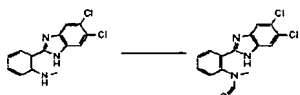
MS (FAB): 347 ( $M^+$ +1, 100%).

HRMS (FAB): calcd for  $C_{16}H_{13}Cl_2N_4O$  347.0416, found 347.0457.

#### 【0168】実施例135

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルホルムアミド

#### 【化116】



25℃下、N,N-ジメチルアミノピリジン(101 mg)、トリエチルアミン(3.5 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に対して、トリメチルシリルクロリド(2.88 ml)を滴下しながら加えた。5分後、2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(3.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液を滴下した。12時間後、反応液を飽和重曹水(250 ml)に注いだ。これを酢酸エチル(200 ml $\times$ 3)で抽出し、有機層をさらに水(200 ml $\times$ 2)で洗ったのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)で精製し、表題化合物(2.65 g)を白色固体として得た。

Mp: 189-190.5℃.

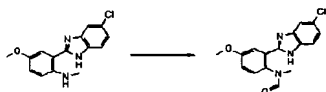
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.97 (s, 3H), 7.44-7.68 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 12.99 (br, 1H). IR (KBr): 1657, 1577, 1444, 1378, 1359, 1093, 963  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O$ : C, 56.27; H, 3.46; N, 13.12.

Found: C, 56.17; H, 3.66; N, 13.02.

#### 【0169】実施例136

2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシフェニル(メチル)ホルムアミド

#### 【化117】



25℃下、N,N-ジメチルアミノピリジン(34 mg)、トリエチルアミン(1.9 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に対して、トリメチルシリルクロリド(0.97 ml)を滴

下しながら加えた。20分後、2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メトキシ-N-メチルアニリン(1.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液を滴下した。12時間後、反応液を飽和食塩水(100 ml)に注いだ。これを酢酸エチル(150 ml $\times$ 3)で抽出し、有機層をさらに水(100 ml $\times$ 2)で洗ったのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題化合物(753 mg)を白色固体として得た。

Mp: 129-131℃.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.62 (br, 2H), 8.02 (s, 1H), 12.87 (br, 1H).

IR (KBr): 1648, 1505, 1241, 1055, 850  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0170】実施例137

2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル(メチル)ホルムアミド

#### 【化118】



25℃下、N,N-ジメチルアミノピリジン(108 mg)、トリエチルアミン(3.77 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に対して、トリメチルシリルクロリド(3.08 ml)を滴下しながら加えた。20分後、2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,4-ジメチルアニリン(3.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液を滴下した。2日間後、反応液を飽和食塩水(200 ml)に注いだ。これを酢酸エチル(150 ml $\times$ 3)で抽出し、有機層をさらに食塩水(100 ml $\times$ 2)で洗ったのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製し、表題化合物(1.29 g)を白色固体として得た。

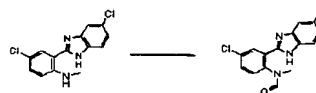
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.42 (s, 3H), 2.96+3.30 (s, 3H), 7.20-7.31 (m, 1H), 3.6-7.45 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 8.05+8.09 (s, 1H), 12.78 (br, 1H).

IR (KBr): 1665, 1502, 927  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0171】実施例138

5-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル(メチル)ホルムアミド

#### 【化119】



25℃下、N,N-ジメチルアミノピリジン(100 mg)、トリエチルアミン(3.51 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に対して、トリメチルシリルクロリド(2.86 ml)を滴下しながら加えた。30分後、5-クロロ-2-(5-クロ

ロベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(3.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液を滴下した。1日間後、反応液を飽和食塩水(200 ml)に注いだ。これを酢酸エチル(150 ml x 3)で抽出し、有機層をさらに食塩水(100 ml x 2)で洗ったのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題化合物(1.33 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.98(s, 3H), 7.26(m, 1H), 7.55-7.74(m, 4H), 7.90(m, 1H), 8.09(s, 1H).

IR(KBr): 1655, 1490, 1414, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

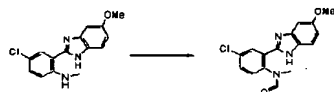
Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ : C, 56.27; H, 3.46; N, 13.12.

Found: C, 56.38; H, 3.60; N, 12.86.

#### 【0172】実施例139

4-クロロ-2-(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル(メチル)ホルムアミド

#### 【化120】



25℃下、N,N-ジメチルアミノピリジン(68 mg)、トリエチルアミン(2.37 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に対して、トリメチルシリルクロリド(1.94 ml)を滴下しながら加えた。30分後、4-クロロ-2-(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(2.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)溶液を滴下した。12時間後、反応液を飽和重曹水(250 ml)に注ぎ、酢酸エチル(200 ml x 3)で抽出した。有機層を水(200 ml x 2)で洗ったのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製し、表題化合物(0.52 g)を白色固体として得た。

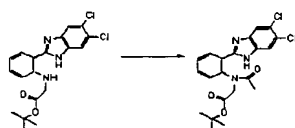
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.14+3.16(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.92-8.38(m, 7H).

IR(KBr): 1688, 1491, 1273, 1160, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0173】実施例140

tert-ブチル2-[アセチル-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]アセテイト

#### 【化121】



25℃下、tert-ブチル2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]アセテイト(500 mg)、N,N-ジメチルアミノピリジン(75 mg)を無水酢酸(10ml)中で2日間攪拌した。溶媒を留去したのち、酢酸エチル-飽和

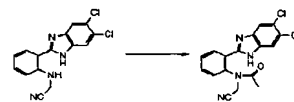
重曹水から抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥の後、濃縮した。これに炭酸カリウム(1.76 g)と2-プロパノール(20 ml)を加えて室温で12時間攪拌した。飽和食塩水-酢酸エチルから抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。この固体を、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶し表題化合物(430 mg)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.40(s, 9H), 1.65(s, 3H), 3.66(d, J=1.7 Hz, 1H), 4.48(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.59-7.70(m, 3H), 7.87(br, 2H), 6.69-7.99(d, J=6.9 Hz, 1H), 13.09(br, 1H).

IR(KBr): 1720, 1677, 1391, 1341, 1154, 778  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0174】実施例141

N-(シアノメチル)-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]アセトアミド

#### 【化122】



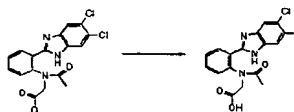
25℃下、2-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]アセトニトリル(1.48 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン(274 mg)を無水酢酸(20 ml)中で12時間攪拌した。溶媒を留去したのち、酢酸エチル-飽和重曹水から抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥の後、濃縮した。テトラヒドロフラン-ヘキサンから固化させた後、この固体に炭酸カリウム(1.76 g)と2-プロパノール(50 ml)を加えて室温で12時間攪拌した。飽和食塩水-酢酸エチルから抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。この固体を、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して表題化合物(0.93 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.72(s, 3H), 4.34(d, J=17.6 Hz, 1H), 4.86(d, J=17.6 Hz, 1H), 5.8-7.63(m, 1H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.84(br, 2H), 8.05-8.08(m, 1H), 13.32(br, 1H).

#### 【0175】実施例142

2-[アセチル-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]アセティックアシッド

#### 【化123】



25℃下、メチル2-[アセチル-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリノ]アセテート(350 mg)に2%水酸化ナトリウム-メタノール溶液(20ml)をテトラヒドロフラン(15 ml)を加えて12時間攪拌した。1N-水酸化ナトリウム溶液と酢酸エチルを加えて抽出した。水層を1N塩酸で酸性として、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体

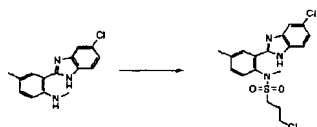
にテトラヒドロフラン-シクロヘキサンを加えて、残った固体を濾取乾燥し表題化合物(200mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.61(s, 3H), 3.84(d, J=17.2Hz, 1H), 4.54(d, J=17.2Hz, 1H), 6.0-7.67(m, 3H), 7.86(br, 2H), 8.02(d, J=7.0Hz, 1H), 13.22(br, 1H).

#### 【0176】実施例143

3-クロロ-N-[2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチル-3-クロロプロパンスルホンアミドの合成

#### 【化124】



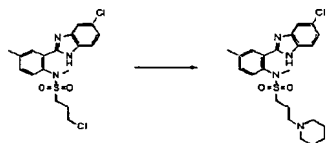
10℃下、2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-メチルアニリン(5.0 g)のピリジン(50 ml)溶液に対して、3-クロロプロパンスルホニルクロリド(2.46 ml)を滴下した。25℃に戻して、10時間攪拌の後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を飽和食塩水(100 mlx3)で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物(4.0 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  2.38-2.47(m, 4H), 3.16(s, 3H), 3.45(m, 2H), 3.74(t, J=6.0Hz, 2H), 7.26-7.80(m, 5H), 8.00(s, 1H), 10.97(br, 1H).

#### 【0177】実施例144

N-[2-(5-クロロ-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチル-3-(1-ピペリジノ)プロパンスルホンアミドの合成

#### 【化125】



N-[2-(5-クロロ-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-メチルフェニル]-N-メチル-3-クロロプロパンスルホンアミド(500 mg)、ピペリジン(3.0 ml)、キシレン(5.0 ml)、テトラヒドロフラン(2.0 ml)を110℃で攪拌した。12時間後、減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トリエチルアミン=10/1)で精製した。酢酸エチル-ヘキサンを加えて減圧濃縮することで、表題化合物(0.43g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1.46(m, 2H), 1.55-1.80(m, 4H), 2.11(m, 2H), 2.30-2.55(m, 9H), 3.14(s, 3H), 3.36(m, 2H), 7.24-7.85(m, 5H), 8.00(s, 1H), 11.09(br, 1H).

#### 【0178】実施例145

N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド

#### 【化126】



25℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(600 mg)のピリジン(10 ml)溶液に塩化メタンスルホニル(190  $\mu$ l)を加え、3日間反応を行った。反応混合物を水(100 ml)に移し、酢酸エチル(50 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテル洗浄し、乾燥した。これによって表題化合物(575 mg)を白色固体として得た。

Mp: 178-182℃.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.93(s, 3H), 3.32(s, 3H), 7.51-7.70(m, 3H), 7.88(s, 2H), 7.96(dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H).

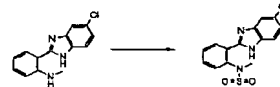
MS (EI) : 369 ( $M^+$ , 11%).

HRMS (EI) : calcd for  $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_2S$  369.0106, found 369.0078.

#### 【0179】実施例146

N-[2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド

#### 【化127】



25℃下、2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(2.51g)のピリジン(35 ml)溶液に塩化メタンスルホニル(980  $\mu$ l)を滴下し、3日間反応を行った。反応混合物を2N HCl水溶液(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物(1.68 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.92(s, 3H), 3.31(s, 3H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.51-7.69(m, 5H), 7.96(dd, J=1.8, 7.8Hz, 1H), 12.47(s, 1H).

MS (EI) : 335 ( $M^+$ , 9%).

HRMS (EI) : calcd for  $C_{15}H_{14}ClN_3O_2S$  335.0495, found 335.0472.

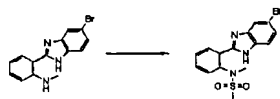
Anal. Calcd for  $C_{15}H_{14}ClN_3O_2S \cdot 0.5H_2O$ : C, 52.24; H, 4.39; N, 12.18.

Found: C, 52.64; H, 4.30; N, 12.06.

#### 【0180】実施例147

N-[2-(6-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド

【化128】



25℃下、2-(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(4.17g)のピリジン(50ml)溶液にメタンスルホンクロライド(1.28 ml)を滴下し、2日間反応を行った。反応混合物を1N HCl水溶液(500 ml)に移し、酢酸エチル(200 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をクロロホルムにて洗浄し、減圧濃縮した。これによって表題化合物(1.78 g)を薄茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.92(s, 3H), 3.31(s, 3H), 7.32-7.41(m, 1H), 6.6(d, J=1.6Hz, 1H), 7.50-7.69(m, 3H), 7.74-7.91(m, 1H), 7.96(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 12.45(br, 1H).

MS (EI) : 379 (M<sup>+</sup>, 12%) .

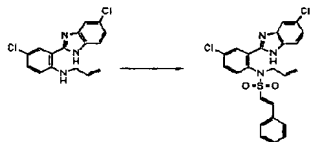
Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 47.38; H, 3.71; N, 11.05.

Found: C, 47.68; H, 3.80; N, 10.92.

【0181】 実施例148

(E)-N-アリル-N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

【化129】



25℃下、N-アリル-4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン(1.06 g) のピリジン(20 ml)溶液にトランス-β-スチレンスルホンクロライド(810 mg)を滴下し、18時間反応を行った。反応混合物を水(200 ml)に移し、塩酸でpH5.0に調整し、酢酸エチル(80 mlx2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。これによって表題化合物(467 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.33-4.35(m, 2H), 5.07-5.17(m, 2H), 5.93-6.03(m, 1H), 9.8(d, J=15.2Hz, 1H), 7.16(d, J=15.2Hz, 1H), 7.21(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.31-7.44(m, 6H), 7.50(d, J=8.6Hz, 1H), 7.52-7.61(m, 1H), 7.63(dd, J=2.3, 8.6Hz, 1H), 7.98(d, J=2.3Hz, 1H), 12.71(s, 1H).

MS (FAB) : 484 (M<sup>+</sup>+1, 8%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 484.0653, found 484.0622.

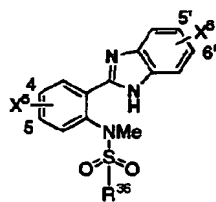
Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59.51; H, 3.95; N, 8.67.

Found: C, 59.44; H, 4.02; N, 8.58.

【0182】 同様に、以下の化合物を合成した。

実施例149~157

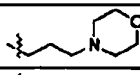
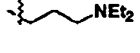
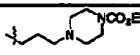
【表8】



実施例	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	R <sup>36</sup>	スペクトルデータ
149	H	5'-Br	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.92(s,3H), 3.31(s,3H), 7.32-41(m,1H), 7.66(d,J=1.6Hz,1H), 7.50-7.69(m,3H), 7.74-7.91(m,1H), 7.96 (dd,J=1.6,7.2Hz,1H), 12.45(br,1H). MS(EI): 379(M <sup>+</sup> ,12%).
150	H	5'-Cl, 6'-Cl	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Mp: 173-174°C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 3.34(m,3H), 4.58(d,J=10.1Hz,1H), 4.66(d,J=10.1Hz,1H), 7.56-7.89(m,3H), 7.82-98(m,3H). IR (KBr): 2983, 1490, 1447, 1389, 1363, 1318, 1273, 1246, 1145, 1085, 1056, 969, 871, 782, 726 cm <sup>-1</sup> . MS(EI): 437(M <sup>+</sup> ,13%). HRMS(EI): calcd for C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 436.9979, found 437.0009. Anal. Calcd for C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: C, 43.86; H, 2.76; N, 9.69. Found: C, 43.81; H, 2.90; N, 9.36.
151	H	5'-Cl, 6'-Cl	Ph	Mp: 167-173°C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.06(s,3H), 6.83-6.99(m,1H), 7.31-7.73(m,8H), 7.92-8.06(m,2H). IR (KBr): 3707, 1711, 1448, 1351, 1174, 1091, 878,767, 731 cm <sup>-1</sup> . Anal. Calcd for: C, 56.73; H, 3.39; N, 10.31. Found: C, 56.63; H, 3.39; N, 10.31.
152	H	5'-Cl, 6'-Cl		Mp: 214-220°C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 3.38(s,3H), 7.04-7.10(m,1H), 7.20-7.28(m,1H), 7.42-7.50(m,1H), 7.57-7.70(m,2H), 7.95-8.17(m,4H). IR (KBr): 3398, 2943, 1617, 1561, 1494, 1450, 1402, 1355, 1314, 1231, 1171, 1096, 1051, 1019, 974, 865, 770, 672 cm <sup>-1</sup> . MS(EI): 437(M <sup>+</sup> , 4%). HRMS(EI): calcd for C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 436.9826, found 436.9623. Anal. Calcd for: C, 56.73; H, 3.39; N, 10.31. Found: C, 56.63; H, 3.39; N, 10.31.

【0183】

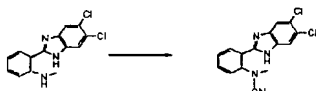
【表 9】

153	4-Cl	5'-Cl	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.94(s, 3H), 3.31(s, 3H), 7.25(m, 1H), 7.59-7.74(m, 4H), 8.01(d, J=1.9 Hz, 1H), 12.84(br, 1H).
154	4-Cl	5'-Cl	Et	Mp: 201-202°C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.05(t, J=7.2 Hz, 3H), 3.06(q, J=7.2 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.57-7.78(m, 4H), 7.93-7.96(m, 1H). IR (KBr): 3108, 1443, 1480, 1346, 1168, 1108, 1046, 927, 876, 842, 770, 722 cm <sup>-1</sup> . MS(EI): 383(M <sup>+</sup> , 7%). HRMS(EI): calcd for C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 383.0282, found 383.0242. Anal. Calcd for C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S: C, 50.01; H, 3.93; N, 10.93. Found: C, 50.06; H, 4.06; N, 10.73.
155	4-Me	5'-Cl		<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.13(m, 2H), 2.3-2.80(m, 9H), 15(s, 3H), 3.37(m, 2H), 3.74(m, 4H), 7.26-7.85(m, 5H), 8.01(s, 1H), 11.03(br, 1H).
156	4-Me	5'-Cl		<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.03(t, J=7.1 Hz, 6H), 2.07(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.61-2.61(m, 6H), 3.14(s, 3H), 3.35(m, 2H), 7.26-7.82(m, 5H), 8.01 (s, 1H), 11.09(br, 1H).
157	4-Me	5'-Cl		<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.27(t, J=7.1 Hz, 3H), 2.12(m, 2H), 41(m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.52(m, 2H), 3.15(s, 3H), 3.35(m, 2H), 3.48(m, 4H), 4.14(q, J= 7.1 Hz, 2H), 7.37(m, 3H), 7.46-7.57(m, 1H), 7.71-7.80(m, 1H), 8.02(m, 1H), 11.02(br, 1H).

#### 【0184】実施例158

2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル(メチル)シアナミド

【化130】



2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン(1.01 g)のエタノール (40 ml) 溶液にシアニ化臭素 (439 mg) を加え、加熱還流下、6時間反応を行った。25℃に冷却し、生じた固体を濾過、エーテルにて洗浄、乾燥を行い表題化合物 (310 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.83(s, 3H), 7.53-7.59(m, 1H), 7.80-7.88(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.43-8.46(m, 1H), 8.89(s, 1H)。

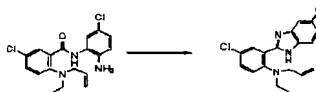
MS (EI): 316 (M<sup>+</sup>, 100%)。

HRMS (EI): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> 316.0282, 316.0258.

#### 【0185】実施例159

N,N-ジアリル-4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン

【化131】



N-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2-(ジアリルアミノ)ベンズアミド(7.7 g)の酢酸(80 ml)液を80℃で5時間攪拌した。25℃に冷却後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製した。これによって表題化合物(7.28 g)をオレンジ

色オイルとして得た。

Mp: 99℃。

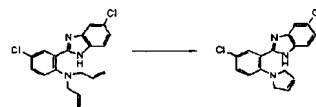
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.58-3.61(m, 4H), 5.03-5.13(m, 4H), 5.73-5.88(m, 2H), 7.18-7.27(m, 1H), 7.33(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45(dd, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.67(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.10(d, J=2.6 Hz, 1H), 12.67(m, 1H)。

MS (EI): 357 (M<sup>+</sup>, 22%)。

#### 【0186】実施例160

5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化132】



25℃下、N,N-ジアリル-4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン (7.28 g) とビス(トリシクロヘキシルホスフィン) ベンジリデンルテニウム(IV) ジクロライド (839 mg) のジクロロメタン (700 ml) 溶液を、16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製した。これによって表題化合物(5.76 g)を薄灰色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.76(s, 4H), 5.81(s, 2H), 6.89(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.35-7.41(m, 2H), 7.48-7.73(m, 2H), 12.89(s, 1H)。

MS (EI): 329 (M<sup>+</sup>, 100%)。

HRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 329.0487, found 329.0466.

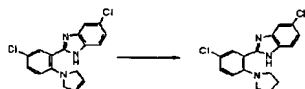
Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O: C, 59.55; H, 4.24; N, 12.26.

Found: C, 59.20; H, 4.24; N, 11.92.

【0187】実施例161

5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(1-ピロリジニル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化133】



5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール (570 mg) と 10% Pd/C (100 mg) のエタノール (20 ml) 溶液を水素雰囲気下に1時間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。これによって表題化合物 (373 mg) を薄緑色固体として得た。

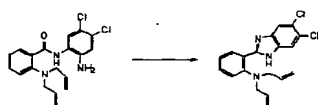
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.74-1.82 (m, 4H), 2.85-3.01 (m, 4H), 9.9 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1H).

MS (FAB<sup>+</sup>) : 332 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

【0188】実施例162

N,N-ジアリル-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン

【化134】



N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-2-(ジアリルアミノ)ベンズアミド (28.28 g) の酢酸 (250 ml) 液を80℃で1時間攪拌した。25℃に冷却後、濃縮した。残渣を2-プロパノールから再結晶化を行い、表題化合物 (22.86 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 5.02-5.13 (m, 4H), 5.74-5.88 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.13 (dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H).

MS (EI) : 357 (M<sup>+</sup>, 18%) .

HRMS (EI) : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 357.0800, found 357.0777.

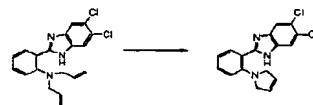
Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: C, 63.70; H, 4.78; N, 11.73.

Found: C, 63.40; H, 4.83; N, 11.51.

【0189】実施例163

5,6-ジクロロ-2-[2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化135】



25℃下、N,N-ジアリル-2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アニリン (560 mg) とビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ベンジリデンルテニウム (IV) ジクロライド (321 mg) のジクロロメタン (100 ml) 溶液を、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製した。これによって表題化合物 (413 mg) を薄灰色固体として得た。

Mp: 218-223 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.77 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 12.94 (s, 1H).

MS (EI) : 329 (M<sup>+</sup>, 100%) .

HRMS (EI) : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 329.0487, found 329.0503.

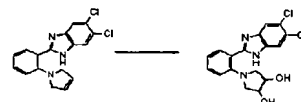
Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 61.49; H, 4.01; N, 12.65.

Found: C, 61.48; H, 4.24; N, 12.29.

【0190】実施例164

1-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-3,4-ピロリジンジオール

【化136】



25℃下、5,6-ジクロロ-2-[2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール (210 mg) と4-メチルモルフォリンN-オキサイド (78 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml)、tert-ブタノール (5 ml)、水 (1 ml)、およびアセトン (5 ml) 溶液に、四酸化オスミウム (800 μl, 4%水溶液) を加え、30分間反応を行った。反応混合物を10%亜硫酸水素ナトリウム水 (100 ml) に移し、クロロホルム (30 ml x 3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をエーテルにて洗浄した後、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (198mg) を薄灰色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.84 (dd, J=4.4, 9.8 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.2, 9.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.78 (d, J=4.4 Hz, 2H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.43 (dd, J=5.2, 9.8 Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.88 (br, 1H), 12.82 (s, 1H).

MS (FAB) : 364 (M<sup>+</sup>+1, 22%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 364.0620, found 364.0619.

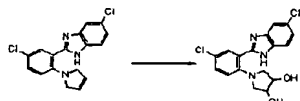
Anal. Calcd for  $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2$ : C, 55.23; H, 4.26; N, 11.37.

Found: C, 55.35; H, 4.32; N, 11.23.

【0191】実施例165

1-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-3,4-ピロリジンジオール

【化137】



5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール (5.76 g) と4-メチルモルフォリンN-オキサイド (2.14 g) のテトラヒドロフラン(80 ml)、tert-ブタノール (80 ml)、および水 (10 ml) 溶液に、四酸化オスミウム (2.76 ml, 4%水溶液) を加え、13時間反応を行った。反応混合物を10%亜硫酸水素ナトリウム水 (300 ml) に移し、30分間攪拌した。酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 ml x 2) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をエーテルにて洗浄した後、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (5.33 g) を薄灰色固体として得た。

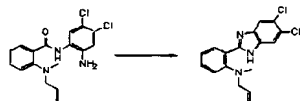
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.79-2.84 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.80 (br, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 12.83 (br, 1H). MS (FAB) : 364 ( $M^+$ +1, 54%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2$  364.0620, found 364.0594.

【0192】実施例166

N-アリル-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアミン

【化138】



2-[アリル(メチル)アミノ]-N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)ベンズアミド (240 mg) の酢酸 (100 ml) 溶液を、100℃に加熱し1時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製した。これによって表題化合物 (210 mg) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.67 (s, 3H), 3.46 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.04-5.14 (m, 2H), 5.81-5.91 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.87 (s, 2H), 8.04 (dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H), 12.75 (s, 1H).

MS (FAB) : 332 ( $M^+$ +1, 12%).

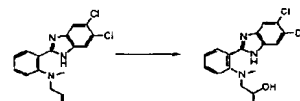
Anal. Calcd for  $C_{17}H_{15}Cl_2N_3$ : C, 61.46; H, 4.55; N, 12.65.

Found: C, 61.24; H, 4.60; N, 12.55.

【0193】実施例167

3-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(メチル)アニリノ]-1,2-プロパンジオール

【化139】



25℃下、N-アリル-N-[2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-N-メチルアミン (1.06 g) と4-メチルモルフォリンN-オキサイド (392 mg) のテトラヒドロフラン(20 ml)、tert-ブタノール (20 ml)、および水 (4 ml) 溶液に、四酸化オスミウム (506  $\mu$ l, 4%水溶液) を加え、12時間反応を行った。反応混合物を10%亜硫酸水素ナトリウム水 (150 ml) に移し、クロロホルム (60 ml x 3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をエーテルにて洗浄した後、減圧乾燥した。これによって表題化合物 (1.14 g) を灰色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.62 (s, 3H), 2.87 (dd, J=9.9, 12.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=3.6, 5 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.88 (br, 1H), 5.69 (br, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.87 (br, 2H), 8.26 (dd, J=1.3, 8.6 Hz, 1H).

MS (FAB) : 366 ( $M^+$ +1, 100%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$  366.0776, found 366.0789.

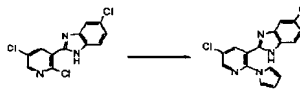
Anal. Calcd for  $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2 \cdot 0.8H_2O$ : C, 53.63; H, 4.93; N, 11.04.

Found: C, 53.75; H, 4.69; N, 10.92.

【0194】実施例168

5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化140】



5℃に冷却したピロール (4.67 ml) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (2.69 g, 60% in mineral oil) を加え、30分間反応を行った。反応混合物に5-クロロ-2-(2,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-1H-ベンズイミダゾール (2.01 g) を加え、その混合物をオートクレーブに移し、100℃に加熱し4時間反応させた。冷却後、水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー



ー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1→5/1)で精製した。これによって表題化合物 (1.01 g) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.11-6.13(m, 2H), 6.82-6.84(m, 2H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.60-7.75(m, 2H), 8.36(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.73(d, J=2.6 Hz, 1H), 12.93(br, 1H).

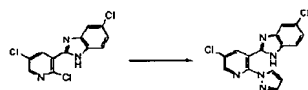
MS (FAB) : 329 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> 329.0360, found 329.0316.

#### 【0195】実施例169

5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化141】



5℃に冷却したピラゾール (2.28 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.34 g, 60% in mineral oil) を加え、20分間反応を行った。反応混合物に5-クロロ-2-(2,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-1H-ベンズイミダゾール (2.0 g) を加え、その混合物をオートクレーブに移し、100℃に加温し5時間反応させた。冷却後、水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。これによって表題化合物 (552 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.50 (dd, J=1.7, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.73(m, 2H), 8.42(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.46(dd, J=0.7, 2.6 Hz, 1H), 8.75(d, J=2.6 Hz, 1H), 12.68(s, 1H).

MS (FAB) : 330 (M<sup>+</sup>+1, 64%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> 330.0312, found 330.0322.

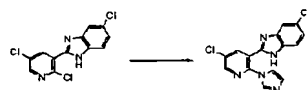
Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>: C, 54.57; H, 2.75; N, 21.21.

Found: C, 54.50; H, 2.90; N, 21.19.

#### 【0196】実施例170

5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化142】



5℃に冷却したイミダゾール (2.28 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.34 g, 60% in mineral oil) を加え、30分間反応を行った。反応混合物に5-クロロ-2-(2,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-1H-ベンズイミダゾール (2.0 g) を加え、その混合物をオートクレーブに移し、100℃に加温し5時間反応させ

た。冷却後、水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/2)で精製した。これによって表題化合物 (138 mg) を白色アモルファス固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.95(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.28 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.59(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.50(d, J=2.3 Hz, 1H), 8.80(d, J=2.3 Hz, 1H), 13.01(br, 1H).

MS (FAB) : 330 (M<sup>+</sup>+1, 64%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> 330.0312, found 330.0322.

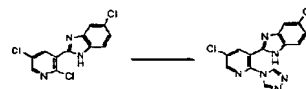
Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>: C, 54.57; H, 2.75; N, 21.21.

Found: C, 54.50; H, 2.90; N, 21.19.

#### 【0197】実施例171

5-クロロ-2-[5-クロロ-2-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-3-ピリジニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化143】



5℃に冷却したトリアゾール (2.31 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.34 g, 60% in mineral oil) を加え、30分間反応を行った。反応混合物に5-クロロ-2-(2,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-1H-ベンズイミダゾール (2.0 g) を加え、その混合物をオートクレーブに移し、100℃に加温し8時間反応させた。冷却後、水 (200 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。これによって表題化合物 (430 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.24 (dd, J=1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.57(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.63(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.57(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.84(d, J=1.9 Hz, 1H), 9.19(s, 1H), 12.84(s, 1H).

MS (FAB) : 331 (M<sup>+</sup>+1, 43%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub> 331.0265, found 331.0274.

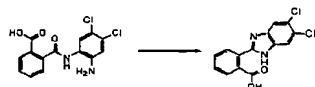
Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 50.78; H, 2.43; N, 25.38.

Found: C, 50.69; H, 2.67; N, 25.35.

#### 【0198】実施例172

2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾイックアシッド

【化144】



2-[(2-アミノ-4,5-ジクロロアニリノ)カルボニル]安息香酸 (180 mg) の酢酸 (5 ml) 溶液を80℃まで加熱し、4時間攪拌した。冷却後、析出した黄色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥させ、表題化合物 (165 mg) を得た。

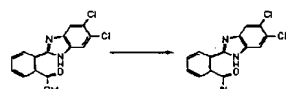
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.66-7.73(m, 1H), 7.79-7.85(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.91-7.96(m, 2H), 8.06(s, 1H).

MS (EI) : 288 ( $M^+$ -18, 100%) .

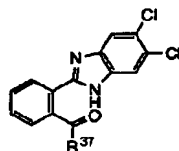
#### 【0199】 実施例173

2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化145】



25℃下、2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾイック アシッド (340 mg)、ジメチルアミン

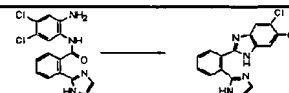


実施例	R <sup>37</sup>	化合物データ
174		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 1.18-1.32(m, 2H), 1.40-1.67(m, 4H), 91-3.18(m, 2H), 3.50-3.69(m, 2H), 7.35-7.38(m, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.82(s, 2H), 7.92-7.96(m, 1H).
175		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 1.68-1.96(m, 4H), 3.00-3.15(m, 2H), 48-3.56(m, 2H), 7.40-7.43(m, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.81(s, 2H), 7.93-7.97(m, 1H).
176		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 0.92(t, J=7.0Hz, 3H), 1.17(t, J=7.0Hz, 3H), 3.05(q, J=7.0Hz, 2H), 3.36(q, J=7.0Hz, 2H), 7.37-7.41(m, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.78(s, 2H), 7.92-7.96(m, 1H).
177		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 4.39(s, 1H), 4.41(s, 1H), 7.21-7.34(m, 5H), 7.55-7.66(m, 3H), 7.77-7.88(m, 3H), 8.93(m, 1H).
178		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 7.02-7.13(m, 1H), 7.25-7.36(m, 2H), 7.61-7.74(m, 5H), 7.78(s, 2H), 7.88-7.93(m, 1H), 10.41(m, 1H).

#### 【0201】 実施例179

5,6-ジクロロ-2-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール

【化146】



塩酸塩 (135 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (360 mg)、およびジメチルアミノピリジン (473mg) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を、24時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水 (200 ml) に移し、クロロホルム (80 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。これによって表題化合物 (21 mg) を白色固体として得た。

Mp: 214-217 °C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.67(s, 3H), 2.97(s, 3H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.83(s, 2H), 7.94-7.98(m, 1H), 13.06(br, 1H).

MS (FAB) : 334 ( $M^+$ +1, 64%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$  334.0514, found 334.0524.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.88; H, 4.01; N, 12.44.

Found: C, 56.83; H, 4.03; N, 12.33.

【0200】 同様な方法にて下記化合物を合成した。

実施例174~178

【表10】

実施例172と同様な方法にて、表題化合物を合成した。

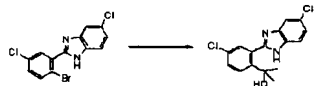
MS (FAB) : 329 ( $M^+$ +1, 100%) .

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{16}H_{11}Cl_2N_4$  329.0360, found 329.0347.

【0202】実施例180

2-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-プロパノール

【化147】



-78℃に冷却した2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール(1.51 g) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液にn-ブチルリチウム(1.53M in hexane, 6.30 ml)を滴下し、15分間反応を行った。アセトン(809  $\mu$ l)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水(150 ml)に移し、酢酸エチル(80 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。これによって表題化合物(208 mg)を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.33(s, 6H), 7.28(dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.58(dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.65(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.74(m, 3H).

MS (EI) : 320 ( $M^+$ , 17%) .

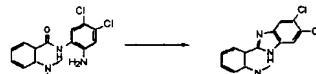
Anal. Calcd for  $C_{16}H_{14}Cl_2N_2O \cdot 0.2H_2O$ : C, 39.16; H, 4.41; N, 8.62.

Found: C, 59.16; H, 4.54; N, 8.51.

【0203】実施例181

2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化148】



N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド(7.05g)の酢酸(60ml)溶液を80℃に加熱し、30分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題化合物(6.05 g)を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.64(s, 6H), 7.13-7.19(m, 1H), 7.30-7.32(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.82(bs, 1H), 7.90(bs, 1H), 8.07(dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 12.76(bs, 1H).

MS (FAB) : 306 ( $M^+$ +1, 57%) .

HRMS (EI) : calcd for  $C_{14}H_{14}Cl_2N_3$  306.0565, found 306.0558.

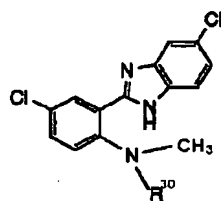
Anal. Calcd for  $C_{14}H_{13}Cl_2N_3$ : C, 58.84; H, 4.28; N, 13.72.

Found: C, 58.78; H, 4.44; N, 13.56.

【0204】実施例182

上述と同様の製造方法にて、以下に示す化合物1~609を得ることができる。

【表11】



No.	R <sup>30</sup>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

【0205】

8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	
17.	

【表 1 2】

18.	
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	

30.		42.		55.	
31.		43.		56.	
32.		44.		57.	
33.		45.		58.	
34.		46.		59.	
35.		47.		60.	
36.		48.		61.	
37.		49.		62.	
38.		50.		63.	
39.		51.		64.	
40.		52.		65.	
41.		53.		66.	
		54.		67.	

【0206】

【表 13】

68.		80.		93.	
69.		81.		94.	
70.		82.		95.	
71.		83.		96.	
72.		84.		97.	
73.		85.		98.	
74.		86.		99.	
75.		87.		100.	
76.		88.		101.	
77.		89.		102.	
78.		90.		103.	
79.		91.		104.	
		92.			

【0207】

【表 1 4】

105.		116.		127.	
106.		117.		128.	
107.		118.		129.	
108.		119.		130.	
109.		120.		131.	
110.		121.		132.	
111.		122.		133.	
112.		123.		134.	
113.		124.		135.	
114.		125.		136.	
115.		126.		137.	

【0208】

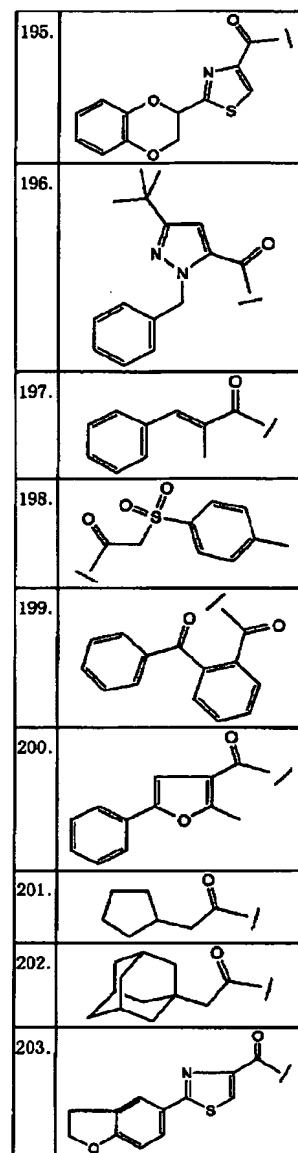
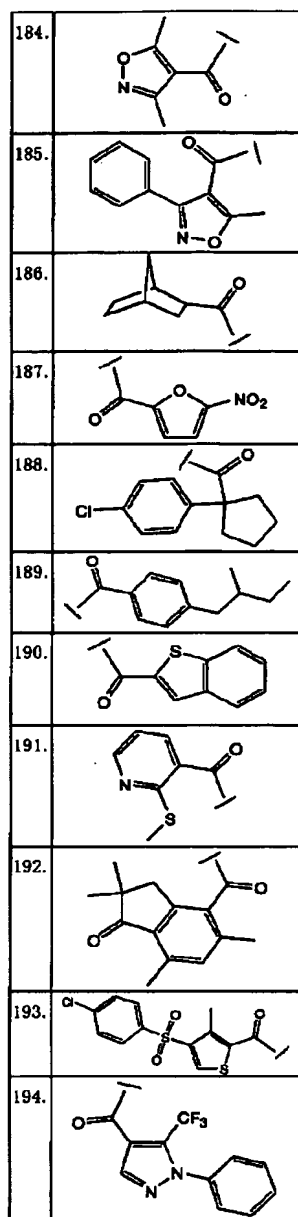
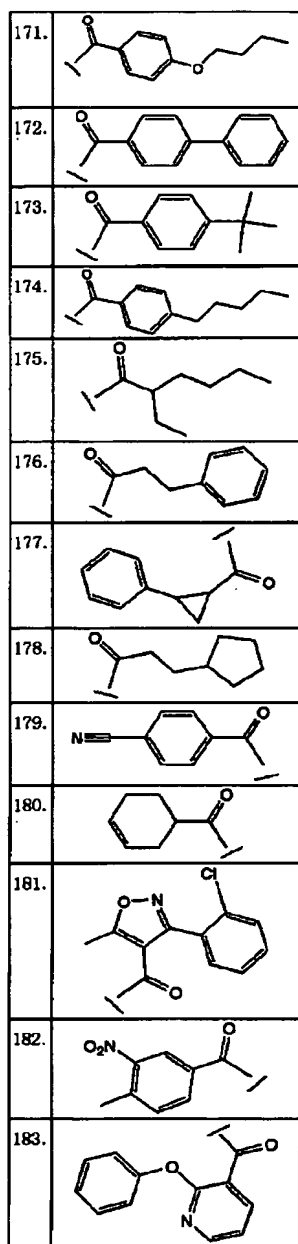
【表 1 5】

138.		149.		160.	
139.		150.		161.	
140.		151.		162.	
141.		152.		163.	
142.		153.		164.	
143.		154.		165.	
144.		155.		166.	
145.		156.		167.	
146.		157.		168.	
147.		158.		169.	
148.		159.		170.	

【0209】

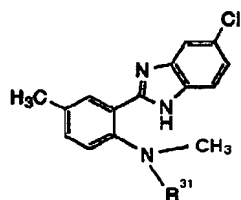
【表 1-6】





【0210】

【表 1 7】



No	R <sup>31</sup>
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

【0211】

【表 18】

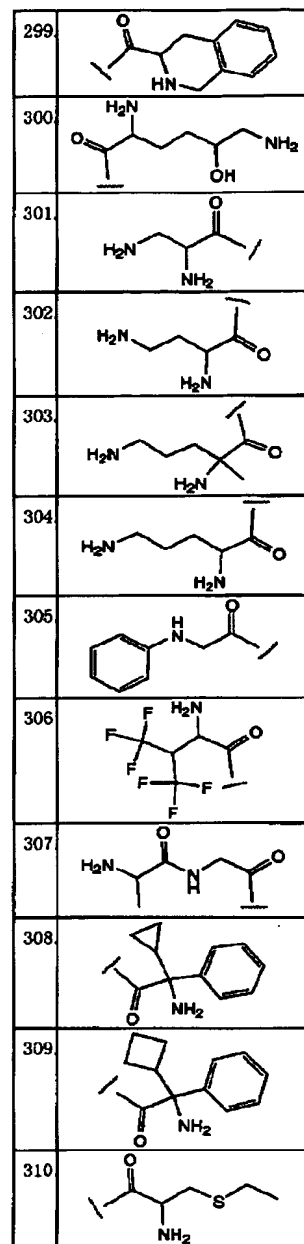
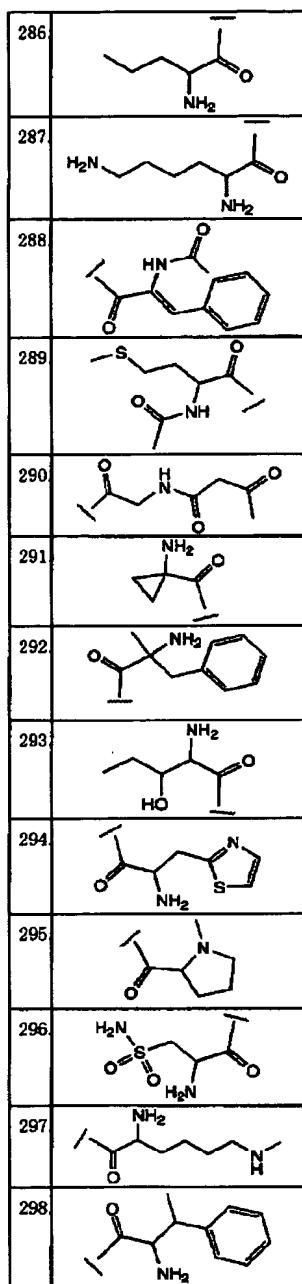
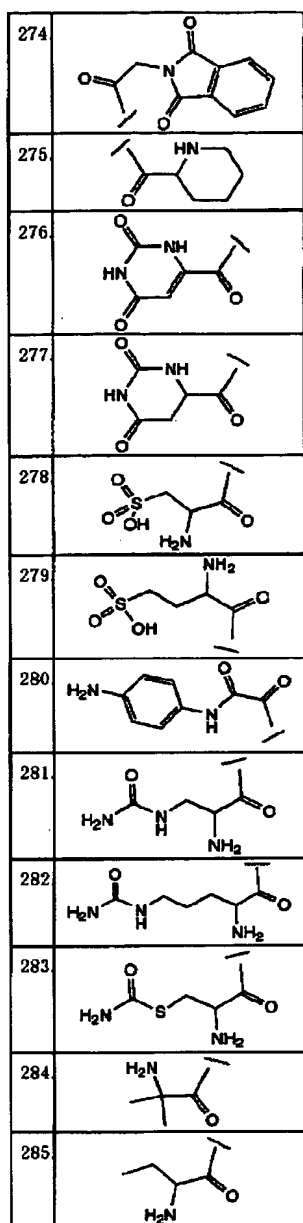
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

【0212】

248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

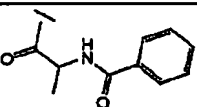
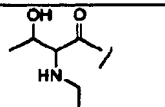
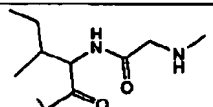
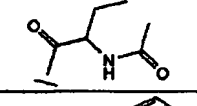
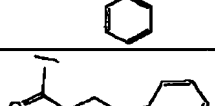
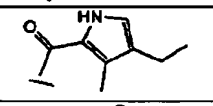
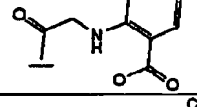
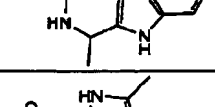
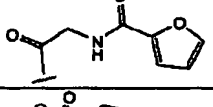
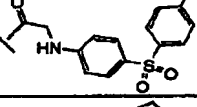
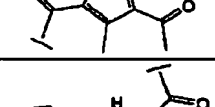
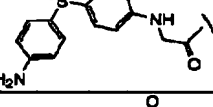
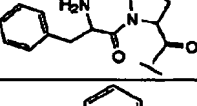
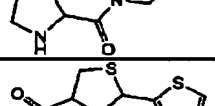
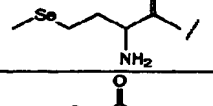
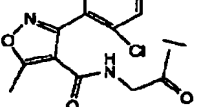
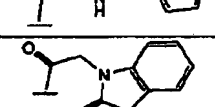
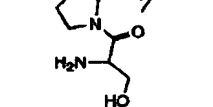
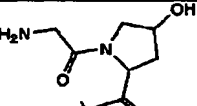
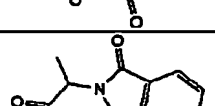
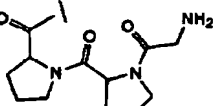
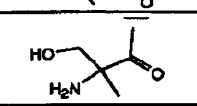
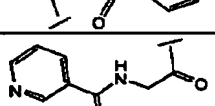
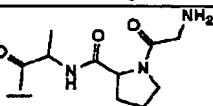
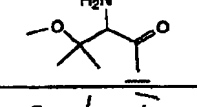
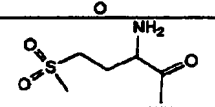
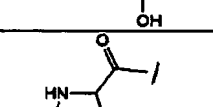
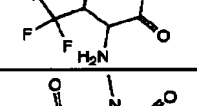
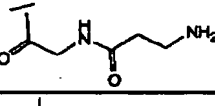
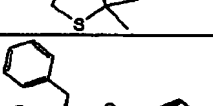

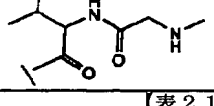
【表 1 9】

261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	



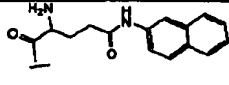
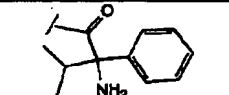
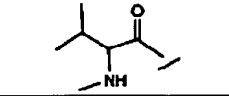
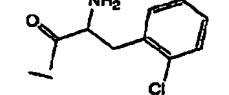
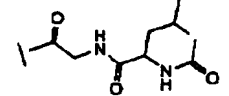
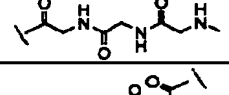
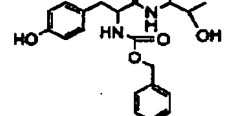
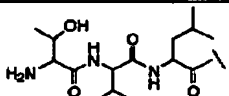
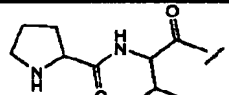
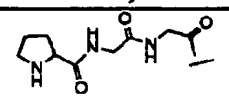
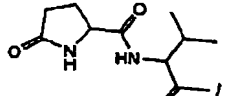
【0213】

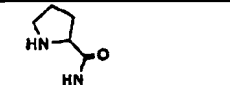
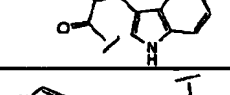
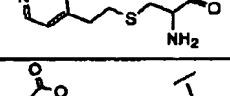
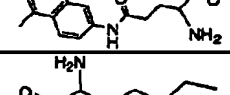
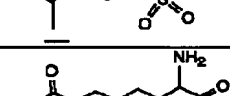
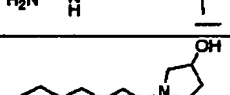
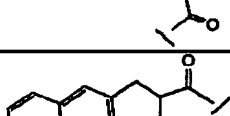
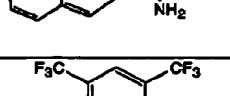
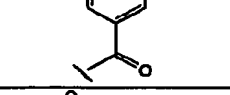
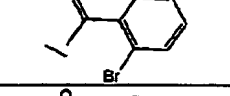
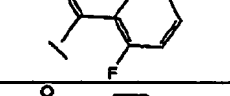
【表 20】

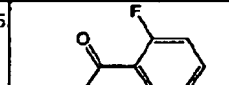
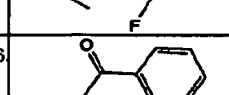
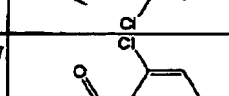
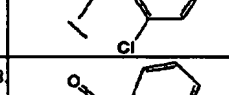
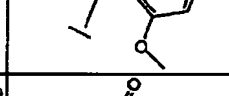
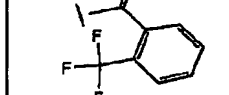
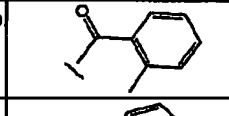
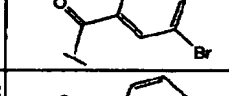
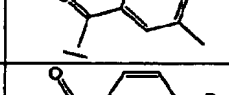
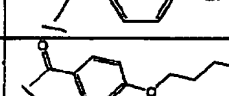
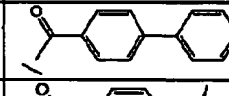
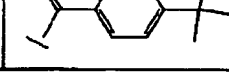
311.		322		333	
312		323		334	
313		324		335	
314		325		336	
315		326		337	
316		327		338	
317		328		339	
318		329		340	
319		330		341	
320		331		342	
321		332			

【0214】

【表 2 1】

343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	

354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	

365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	

【0215】

【表 2 2】

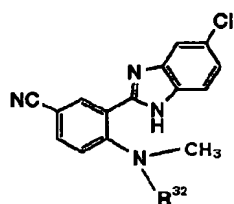
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

【0216】

389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	

【表 2 3】

399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	



No	R <sup>32</sup>
407	
408	
409	
410	
411	
412	
413	

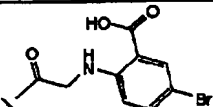
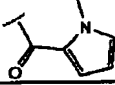
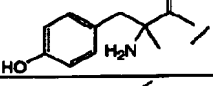
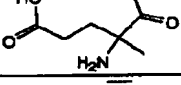
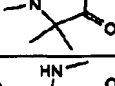
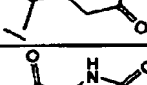
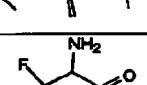
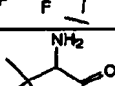
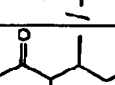
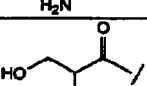
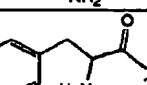
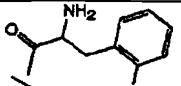

414	
415	
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	

426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	

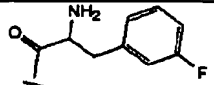
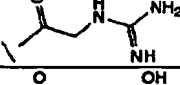
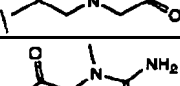
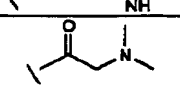
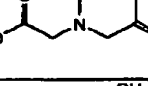
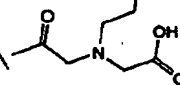
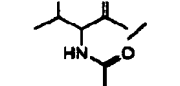
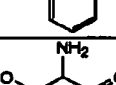
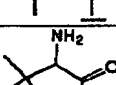
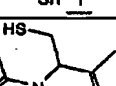
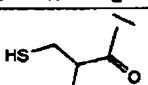
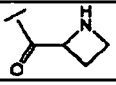

【0217】

【表 2 4】

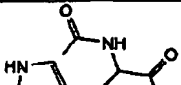
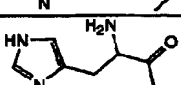
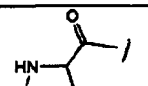
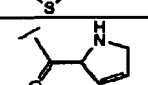
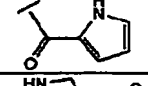
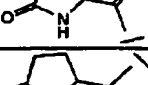
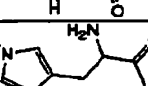
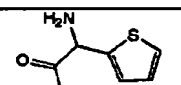
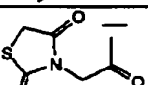
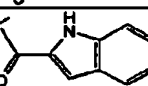
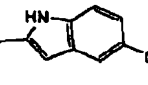
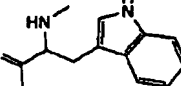



438	
439	
440	
441	
442	
443	
444	
445	
446	
447	
448	
449	
450	

【0218】

451	
452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	
460	
461	
462	
463	

【表 2 5】

464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	
475	
476	

477	
478	
479	
480	
481	
482	
483	
484	
485	
486	
487	
488	

489	
490	
491	
492	
493	
494	
495	
496	
497	
498	
499	
500	
501	

502	
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	
511	
512	
513	

【0219】

【表 26】

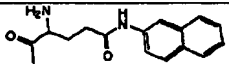
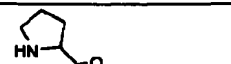
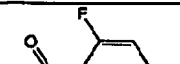
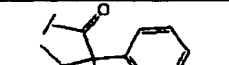
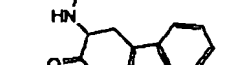
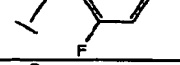
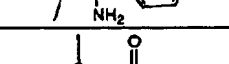
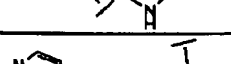
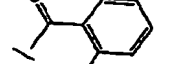
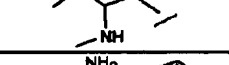
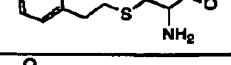
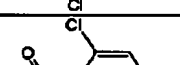

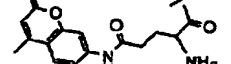
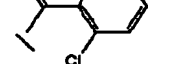
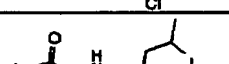
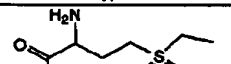
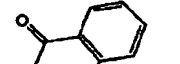
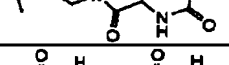
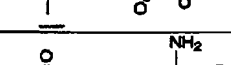
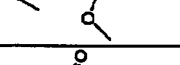
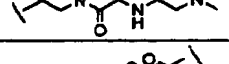
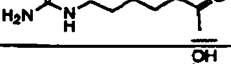
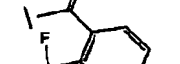
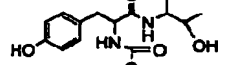
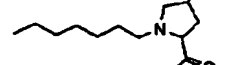
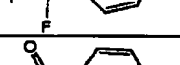
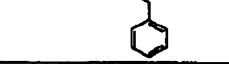
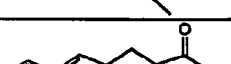

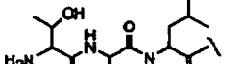

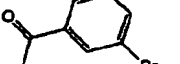
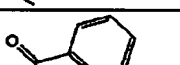
514	
515	
516	
517	
518	
519	
520	
521	
522	
523	
524	

525	
526	
527	
528	
529	
530	
531	
532	
533	
534	
535	

536	
537	
538	
539	
540	
541	
542	
543	
544	
545	

【0220】

【表 2 7】

546		557		568	
547		558		569	
548		559		570	
549		560		571	
550		561		572	
551		562		573	
552		563		574	
553		564		575	
554		565		576	
555		566		577	
556		567		578	
				579	

【0221】

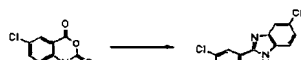
【表 2-8】

580		592		602	
581		593		603	
582		594		604	
583		595		605	
584		596		606	
585		597		607	
586		598		608	
587		599		609	
588		600			
589		601			
590					
591					

【0222】参考例 1

4-クロロ-2-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルアニリン

【化 1 4 9】



6-クロロ-1-メチル-2H-3,1-ベンゾキサジン-2,4-(1H)-ジオン (20.30 g) と4-クロロ-1,2-フェニレンジアミン (16.40 g) の酢酸 (200 ml) 溶液を80℃に加熱し、

4時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。これによって表題化合物 (15.6 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.94 (d, J=4.9Hz, 3H), 6.79 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.1, 8.5Hz, 1H), 7.33 (dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 7.54-7.73 (m, 2H), 7.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.92 (m, 1H), 13.05 (br, 1H).

MS (FAB) : 292 (M<sup>+</sup>+1, 2%) .

HRMS (FAB) : calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 291.0330, found

291.0299.

参考例 2 ~ 27

【0223】同様に下記化合物を合成した。

【表 29】

参考例	化合物	化合物データ
2		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 3.01(s,3H), 6.67-6.80(m,2H), 7.32-7.39(m,1H), 7.47-7.50(m,2H), 7.72-7.87(m,1H), 8.53(br,1H), 9.33(br,1H).
3		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 3.70(s,3H), 4.23(d,J=6.0Hz,2H), 6.69(d,J=6.6Hz,1H), 6.77(t,J=7.2Hz,1H), 7.32(t,J=7.2Hz,1H), 7.81(br,2H), 7.91(d,J=6.6Hz,1H), 9.24(t,J=6.0Hz,1H), 13.10(br,1H).
4		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 4.62(d,J=6.6Hz,2H), 6.92(t,J=7.6Hz,1H), 7.01(d,J=7.6Hz,1H), 7.46(t,J=7.1Hz,1H), 7.85(br,2H), 7.98(d,J=7.1Hz,1H), 9.15(t,J=6.6Hz,1H), 13.21(br,1H).
5		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 2.91(s,3H), 3.78(s,3H), 6.73(d,J=9.0Hz,1H), 7.01(dd,J=2.9,9.0Hz,1H), 7.23(m,1H), 7.51-7.78(m,3H), 8.42 (br,1H), 12.91(br,1H).
6		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 4.65(d,J=5.1Hz,2H), 7.03(dd,J=1.7,8.8Hz,1H), 7.28(m,1H), 7.48(m,1H), 7.57(m,1H), 7.72(m,1H), 8.09(d,J=2.4Hz,1H), 9.32(q,J=6.8Hz,1H), 13.20(d,J=9.3Hz,1H).
7		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 3.69(s,3H), 4.25(d,J=6.0Hz,2H), 6.71(d,J=9.0Hz,1H), 7.25-7.34(m,2H), 7.62(br,2H), 8.01(d,J=2.6Hz,1H), 9.40(t,J=6.0Hz,1H), 13.09(br,1H).
8		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 2.95(d,J=4.9Hz,3H), 6.72-6.80(m,2H), 7.24(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 7.49-7.70(m,2H), 7.89 (d,J=8.3Hz,1H), 9.08(m,1H), 12.99(br,1H).
9		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 2.99(s,3H), 3.88(s,3H), 6.69(d,J=9.0Hz,1H), 6.80-7.70(m,5H), 8.65(br,1H).
10		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 2.46(s,3H), 2.93(d,J=4.8Hz,3H), 6.77(d,J=8.8Hz,1H), 7.24(m,1H), 7.36 (m,1H), 7.60(m,2H), 7.95(d,J=2.1Hz,1H), 8.89(br,1H), 12.99(br,1H).

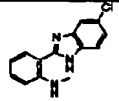
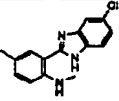
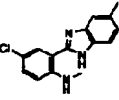
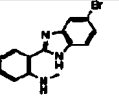
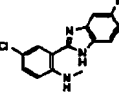
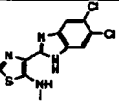
【0224】

【表 30】

11		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 3.01(d,J=4.9Hz,3H), 6.89(d,J=8.7Hz,1H), 7.26(dd,J=2.3,8.7Hz,1H), 7.56-7.81(m,3H), 8.34(d,J=2.3Hz,1H), 9.63(br,1H), 13.12 (br,1H).
12		Mp: 186-189°C. $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 1.45(s,9H), 4.09(d,J=5.6Hz,2H), 6.69(d,J=9.0Hz,1H), 7.25(dd,J=1.6,8.6Hz,1H), 7.31(dd,J= 2.5,9.0Hz,1H), 7.62 (m,2H), 8.00(d,J= 2.5Hz,1H), 9.31(m,1H), 13.09(bs,1H). MS(EI): 391 ( $\text{M}^+$ , 22%). HRMS(EI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 391.0854, found 391.0884. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 55.16; H, 4.10; N, 13.79. Found: C, 55.22; H, 4.24; N, 11.54.
13		$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 2.94(d,J=4.9Hz,3H), 6.73(d,J= 8.9Hz,1H), 7.18-7.27(br,2H), 7.42(dd,J= 2.3,8.9Hz,1H), 4.8-7.73(br,1H), 8.11(d,J= 2.3Hz,1H), 9.06-9.12(m,1H), 12.87(s,1H). MS(EI): 301 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS(EI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$ 301.0214, found 301.0216. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 55.31; H, 4.06; N, 13.82. Found: C, 55.20; H, 4.13; N, 13.72.
14		Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ : C, 65.25; H, 4.69; N, 16.30. Found: C, 65.14; H, 5.25; N, 16.32.
15		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 2.94(d,J=4.6Hz,3H), 6.80(d,J= 9.1Hz,1H), 7.35(dd,J=2.5,9.1Hz,1H), 7.76-7.95(m,1H), 7.99(d,J=2.5Hz,1H), 8.78-8.88(m,1H). MS(EI): 325 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS(EI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3$ 324.9940, found 324.9923.
16		$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 2.31(s,3H), 2.33(s,3H), 3.01 (d,J=4.9Hz,3H), 3.83(s,3H), 6.82(d,J=8.7Hz,1H), 7.28(s,1H), 7.45(s,1H), 7.86(dd,J=1.9,8.7Hz,1H), 8.55(d,J=1.9Hz,1H), 9.80(m,1H), 12.82(s,1H). MS(EI): 309 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS(EI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 309.1477, found 309.1464. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.47; H, 6.23; N, 13.50. Found: C, 69.46; H, 6.18; N, 13.16.

【0225】

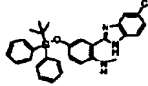
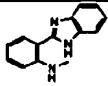
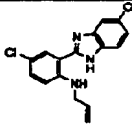
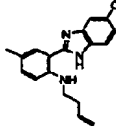
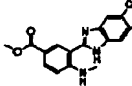
【表 31】

17		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.94(d, J=4.9Hz, 3H), 5.68-6.79(m, 2H), 7.22(dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.46-7.70(m, 2H), 7.88(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H), 8.77-8.91(m, 1H), 12.89(br, 1H). MS (EI) : 257 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) : calcd for C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> , 257.0720, found 257.0647.
18		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.28(s, 3H), 2.91(d, J=4.6Hz, 3H), 6.69(d, J=8.6Hz, 1H), 7.15(dd, J=1.5, 8.5Hz, 1H), 7.21(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.52-7.62(m, 2H), 7.72(d, J=1.5Hz, 1H), 8.61(br, 1H), 12.98(br, 1H). MS (EI) : 271 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) : calcd for C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> , 271.0876, found 271.0894. Anal. Calcd for C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> : C, 66.30; H, 5.19; N, 15.46. Found: C, 66.20; H, 5.07; N, 15.19.
19		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.43(s, 3H), 2.94(d, J=4.9Hz, 3H), 6.76(d, J=8.9Hz, 1H), 7.02-7.05(m, 1H), 7.30(dd, J=2.3, 8.9Hz, 1H), 7.28-7.54(m, 2H), 7.97(d, J=2.3Hz, 1H), 9.07(m, 1H), 12.71(br, 1H). MS (EI) : 271 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) : calcd for C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> , 271.0876, found 271.0872.
20		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.91(d, J=4.6Hz, 3H), 6.71-6.76(m, 1H), 7.9(d, J=8.9Hz, 1H), 7.33-7.35(m, 1H), 7.39(dd, J=1.3, 8.9Hz, 1H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.79(d, J=1.3Hz, 1H), 7.81-7.84(m, 1H). MS (EI) : 301 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) : calcd for C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> , 301.0415, found 301.0182.
21		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.93(d, J=4.9Hz, 3H), 6.76(d, J=9.2Hz, 1H), 7.03-7.11(m, 1H), 7.31(dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 7.33-7.43(m, 1H), 7.54-7.65(m, 1H), 7.98(d, J=2.6Hz, 1H), 8.95(m, 1H), 12.98(br, 1H). MS (EI) : 275 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) : calcd for C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClFN <sub>3</sub> , 275.0625, found 275.0597. Anal. Calcd for C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClFN <sub>3</sub> : C, 60.99; H, 4.02; N, 15.24. Found: C, 60.94; H, 4.34; N, 15.05.
22		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 3.07(d, J=4.9Hz, 3H), 7.54(br, 1H), 7.65-7.88(m, 2H), 8.32(s, 1H), 12.76(s, 1H). MS (EI) : 297 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) : calcd for C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S, 297.9847, found 297.9815.

【0226】

【表 3 2】

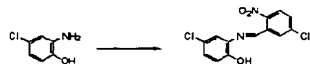


23		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 1.07(s,9H), 2.79(s,3H), 6.42(d,J=8.9Hz,1H), 6.49(dd,J=2.6,8.9Hz,1H), 7.21-7.24(m,1H), 7.40-7.49(m,5H), 7.53-7.67(m,1H), 7.68-7.73(m,6H), 8.43(br,1H), 12.93(br,1H). MS (FAB): 512 (M <sup>+</sup> +1, 6%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O 512.1924, found 512.1889.
24		Mp: 149 °C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 2.95(d,J=4.9Hz,3H), 6.67-6.73(m,1H), 7.5-6.78(m,1H), 7.15-7.25(m,2H), 7.27-7.33(m,1H), 7.49-51(m,1H), 7.65-7.67(m,1H), 7.90(dd,J=1.6,7.9Hz,1H), 8.98(m,1H), 12.71(s,1H). MS (FAB): 224 (M <sup>+</sup> +1, 100%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> 224.1187, found 224.1162. Anal. Calcd for C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> : C, 75.31; H, 5.87; N, 18.82. Found: C, 75.27; H, 5.83; N, 18.90.
25		Mp: 141-144 °C. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 3.95-4.02(m,2H), 5.16-5.21(m,1H), 26-5.34(m,1H), 5.93-6.05(m,1H), 6.78(d,J=9.1Hz,1H), 7.24(dd,J=1.9,8.6Hz,1H), 7.30(dd,J=2.6,9.1Hz,1H), 7.64-71(m,2H), 8.00(d,J=2.6Hz,1H), 9.24(t,J=5.6Hz,1H), 13.05(s,1H). MS (EI) 317 (M <sup>+</sup> , 100%). HRMS (EI) calcd for C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> 317.0487, found 317.0501.
26		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.27(s,3H), 2.39-2.48(m,2H), 3.25-3.0(m,2H), 5.10-5.15(m,1H), 5.21-5.29(m,1H), 5.83-5.98(m,1H), 6.72(d,J=8.3Hz,1H), 7.13(dd,J=1.5,8.3Hz,1H), 7.21(dd,J=5.5,8.5Hz,1H), 7.48-7.63(m,2H), 7.71(d,J=1.5Hz,1H), 8.79(br,1H), 12.82(s,1H). MS (FAB): 312 (M <sup>+</sup> +1, 73%). HRMS (FAB): calcd for C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>3</sub> 312.1267, found 312.1242. Anal. Calcd for C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>3</sub> : C, 69.34; H, 5.82; N, 13.48. Found: C, 69.29; H, 5.85; N, 13.43.
27		<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.01(d,J=4.9Hz,3H), 3.84(s,3H), 6.86(d,J=8.9Hz,1H), 7.82(br,2H), 7.90(dd,J=1.9,8.9Hz,1H), 8.56(d,J=1.9Hz,1H), 9.49(m,1H). Anal. Calcd for C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O: C, 53.49; H, 3.93; N, 11.70. Found: C, 53.53; H, 3.72; N, 11.56.

【0227】 参考例28

4-クロロ-2- [(1E)-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]アミノ}フェノール

【化150】



2-アミノ-4-クロロフェノール (7.72 g) と5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (10.0 g) のシクロヘキサン (200 ml) 溶液を5時間加熱還流した。この間、DeanStark装置を用いて発生する水を除去した。反応溶液を25℃に冷却後、生じた茶色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、減

圧下乾燥した。これによって表題化合物 (15.4 g) を茶色固体として得た。

Mp: 175-178°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.3, 8.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H).

MS (EI) : 310 (M<sup>+</sup>, 35%).

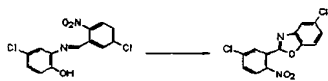
HRMS (EI) : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 309.9912, found 309.9886.

【0228】 参考例29

5-クロロ-2-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1,3-ベンゾ

キサゾール

【化151】



酸化銀 (I) (13.48 g) を4-クロロ-2-[[ (1E) -(5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]アミノ]フェノール(15.10 g)のクロロホルム(300 ml)溶液に加えた。25℃、反応混合物を18時間攪拌し、セライトにてろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をクロロホルムにて洗浄した後、減圧下乾燥した。これによって表題化合物 (4.14 g) を茶色固体として得た。

Mp: 160-161℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.57 (dd, J=2.3, 8.9Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.3Hz, 1H).

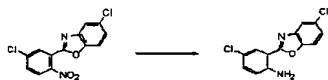
MS (EI) : 308 (M<sup>+</sup>, 78%).

HRMS (EI) : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 307.9755, found 307.9781.

【0229】参考例30

4-クロロ-2-(5-クロロ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)アニリン

【化152】



5-クロロ-2-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1,3-ベンゾキサゾール(4.0 g)、鉄(3.61 g)、酢酸アンモニウム(346 mg)、エタノール(30 ml)、トルエン(30 ml)、1,4-ジオキサン(30 ml)、および水(30 ml)の混合物を3時間加熱還流させた。反応溶液を25℃に冷却し、セライトにてろ過し、ろ液を濃縮した。これによって表題化合物 (3.21 g) を薄茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.95 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.26 (bs, 2H), 7.32 (dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.1, 8.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.1Hz, 1H).

MS (EI) : 278 (M<sup>+</sup>, 100%).

HRMS (EI) : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 278.0014, found 278.0021.

【0230】参考例31

N-[4-クロロ-2-(5-クロロ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]アセトアミド

【化153】



25℃下、4-クロロ-2-(5-クロロ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)アニリン(274 mg)とピリジン(397 μl)のジクロ

ロメタン(8 ml)溶液に対し、アセチルクロライド(105 μl)を滴下した。反応溶液を10時間攪拌した後、水(50 ml)に移した。生じた白色固体をろ過し、ヘキサンにて洗浄し、減圧下乾燥した。これによって表題化合物 (123 mg) を白色固体として得た。

Mp: 215-217℃.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.24 (s, 3H), 7.55 (dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.5, 9Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 11.27 (s, 1H).

MS (EI) : 320 (M<sup>+</sup>, 39%).

HRMS (EI) : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 320.0119, found 320.0131.

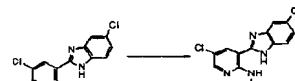
Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.10; H, 3.14; N, 8.72.

Found: C, 55.95; H, 3.25; N, 8.66.

【0231】参考例32

N-アリル-5-クロロ-3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-ピリジニアミン

【化154】



5-クロロ-2-(2,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-1H-ベンズイミダゾール(4.01 g)とアリルアミン (20.15 ml) の混合物をオートクレーブ中に移し、110℃に加温し3時間反応させた。冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。これによって表題化合物 (3.78 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.18-4.23 (m, 2H), 5.10-5.16 (m, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 5.97-6.11 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.20 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 9.59 (t, J=5.6Hz, 1H), 13.22 (s, 1H).

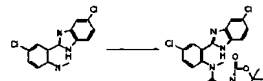
Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: C, 56.44; H, 3.79; N, 17.55.

Found: C, 56.56; H, 4.09; N, 17.47.

【0232】参考例33

2-[アリル(メチル)アミノ]-N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)ベンズアミド

【化155】



25℃下、2-[アリル(メチル)アミノ]安息香酸 (4.72 g)、4,5-ジクロロ-1,2-フェニレンジアミン (3.55 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジ

イミド塩酸塩 (5.68 g)、およびジメチルアミノピリジン (9.05 g) のクロロホルム (100 ml) 溶液を、4時間攪拌した。反応溶液を水 (700 ml) に移し、クロロホルム (100 ml x 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製した。これによって表題化合物 (2.59 g) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.70 (s, 3H), 3.62 (d, J=6.2Hz, 2H), 5.11-5.14 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.79-5.89 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.80 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

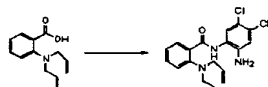
MS (EI) : 349 ( $M^+$ , 13%).

HRMS (EI) : calcd for  $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O$  349.0749, found 349.0715.

#### [0233] 参考例34

N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-2-(ジアリルアミノ)ベンズアミド

[化156]



参考例33と同様な方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.66 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 5.08-5.19 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 7.4-5.89 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.83 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).

MS (EI) : 375 ( $M^+$ , 8%).

HRMS (EI) : calcd for  $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O$  375.0905, found 375.0929.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O$ : C, 60.65; H, 5.09;

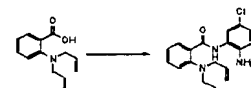
N, 11.17.

Found: C, 60.62; H, 5.07; N, 11.12.

#### [0234] 参考例35

N-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2-(ジアリルアミノ)ベンズアミド

[化157]



参考例33と同様な方法にて表題化合物を合成した。

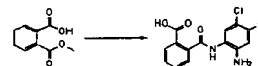
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.67-3.70 (m, 4H), 5.09-5.14 (m, 3H), 5.19-5.21 (m, 3H), 7.3-5.88 (m, 2H), 6.62 (dd, J=2.3, 8.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.6Hz, 1H), 10.71 (s, 1H).

MS (EI) : 341 ( $M^+$ , 12%).

#### [0235] 参考例36

2-[(2-アミノ-4,5-ジクロロアニリノ)カルボニル]安息香酸

[化158]



参考例33と同様な方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.87 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.84-7.96 (m, 5H). MS (EI) : 306 ( $M^+$ -18, 100%).

#### [0236] 参考例37

2-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾイックアシッド

[化159]



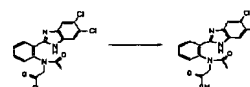
25℃下、アンモニア水 (130 ml) を2-カルボキシベンズアルデヒド (25.2 g) に加えた。25℃下、この混合物に対しグリオキサール (50 ml) を1時間かけて滴下した。反応溶液を100℃に加熱し、3時間攪拌し、25℃に冷却後、12時間放置した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃塩酸にて pH2.0 に調整した。生じた茶色の固体をろ別し、水続いてエタノールにて洗浄し、減圧下、加熱乾燥した。これによって表題化合物 (4.91 g) を灰色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.28 (s, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.83 (dd, J=1.0, 7.9Hz, 1H), 7.94 (dd, J=1.0, 7.9Hz, 1H).

#### [0237] 参考例38

N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアミド

[化160]



参考例33と同様な方法にて表題化合物を合成した。

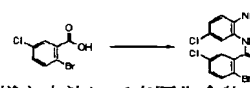
MS (FAB) : 347 ( $M^+$ +1, 30%).

HRMS (FAB) : calcd for  $C_{16}H_{13}Cl_2N_4O$  347.0466, found 347.0462.

#### [0238] 参考例39

N-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2-ブromo-5-クロロベンズアミド

[化161]



参考例33と同様な方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.30 (s, 2H), 6.59 (dd, J=2.6, 8.5H

z, 1H), 6.79(d, J=2.6Hz, 1H), 7.27(d, J=8.5Hz, 1H), 7.48(dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.73(d, J=8.6Hz, 1H), 7.84(d, J=2.6Hz, 1H), 9.77(s, 1H).

MS (EI) : 357 ( $M^+$ , 66%) .

HRMS (EI) : calcd for  $C_{13}H_9BrCl_2N_2O$  357.9275, found 357.9280.

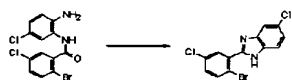
Anal. Calcd for  $C_{13}H_9BrCl_2N_2O \cdot 0.3H_2O$ : C, 42.72; H, 2.57; N, 7.66.

Found: C, 43.08; H, 2.87; N, 7.26.

#### 【0239】 参考例40

2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール

【化162】



N-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2-ブロモ-5-クロロベンズアミド(5.14 g)の酢酸(100 ml)溶液を80℃に加熱し、5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、生じた白色固体をヘキサンにて洗浄し、減圧下、乾燥し表題化合物(3.62 g)を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.28(dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.56(dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.63-7.75(m, 2H), 7.86(d, J=2.6Hz, 1H), 7.86(d, J=8.6Hz, 1H), 11.98(br, 1H).

MS (EI) : 342 ( $M^+$ , 100%) .

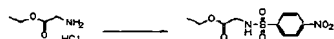
Anal. Calcd for  $C_{13}H_7BrCl_2N_2 \cdot 0.4H_2O$ : C, 44.70; H, 2.25; N, 8.02.

Found: C, 44.52; H, 2.63; N, 7.08.

#### 【0240】 参考例41

エチル[4-(4-ニトロフェニルスルフォニル)アミノ]アセテート

【化163】



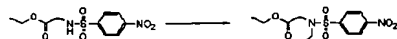
15℃下、4-ニトロベンゼンスルホンイルクロライド(31.75 g)をグリシンエチルエステル塩酸塩(20.0 g)とトリエチルアミン(59.8 g)のジクロロメタン(500 ml)溶液に加えた。25℃下、反応溶液を10時間攪拌した後、反応混合物を水(800 ml)に移し、有機層を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製した。これによって表題化合物(26.94 g)をオレンジ色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.08(t, J=7.2Hz, 3H), 3.80(s, 2H), 3.97(q, J=7.2Hz, 2H), 8.02-8.08(m, 2H), 8.37-8.42(m, 2H).

#### 【0241】 参考例42

エチル[エチル(4-ニトロフェニルスルフォニル)アミノ]アセテート

【化164】



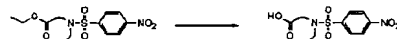
10℃下、エチル[4-(4-ニトロフェニルスルフォニル)アミノ]アセテート(5.95 g)のジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に、水素化ナトリウム(1.07 g, 60% in mineral oil)を加え、混合物を20分間攪拌した。ヨウ化エチル(2.47 ml)を加え、25℃下、18時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水(300 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製した。これによって表題化合物(1.01 g)をオレンジ色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 3.28(q, J=7.2Hz, 2H), 4.03(q, J=7.2Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 8.08-8.12(m, 2H), 8.36-8.41(m, 2H).

#### 【0242】 参考例43

[エチル(4-ニトロフェニルスルフォニル)アミノ]アセティックアシッド

【化165】



2N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)をエチル[エチル(4-ニトロフェニルスルフォニル)アミノ]アセテート(820 mg)のメタノール(30ml)溶液に加え、80℃に加熱し、15分間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、反応混合物を水(200 ml)に移し、酢酸エチル(50 ml)にて抽出した。水層を6N塩酸にてpH5.0に調整し、クロロホルム(50 mlx5)にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し、減圧下、乾燥し、表題化合物(360 mg)を薄黄色固体として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 3.28(q, J=7.2Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 8.06-8.11(m, 2H), 8.35-8.40(m, 2H).

#### 【0243】 参考例44

5-クロロ-2-(2,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-1H-ベンズイミダゾール

【化166】



25℃下、2,5-ジクロロピリジン-3-カルボキシリクアシッド(5.98 g)、4-クロロ-1,2-フェニレンジアミン(4.45 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(5.98 g)、およびトリエチルアミン(4.8 ml)のクロロホルム(200 ml)溶液を、4時間攪拌した。反応溶液を水(700 ml)に移し、析出した固体をろ別した。この固体をニトロベンゼン(50 ml)に溶解させ、170℃に加熱し、攪拌した。25℃に冷却後、シリ

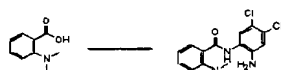
カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=200/1→2/1)で精製した。これによって表題化合物(3.30g)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.31 (dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 8.68 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 13.10 (br, 1H).

【0244】 参考例45

N-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

【化167】



参考例33と同様な方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.74 (s, 6H), 5.29 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.78 (dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

MS (FAB+) : 324 ( $M^+ + 1$ , 86%).

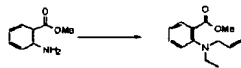
Anal. Calcd for  $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O$ : C, 55.57; H, 4.66; N, 12.96.

Found: C, 55.62; H, 4.69; N, 12.85.

【0245】 参考例46

メチル 2-(ジアリルアミノ)ベンゾエート

【化168】



5℃に冷却したメチルアンスラニレート(77.2 g)のジメチルホルムアミド(1.0 l)溶液に水素化ナトリウム(47.0 g, 60% in mineral oil)を加え、5℃下30分間反応を行った。アリルブロマイド(97.2 ml)を滴下し、滴下終了後、25℃下、19時間反応させた。反応混合物を水(3.0 l)に移し、酢酸エチル(500 ml x 4)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=50/1)で精製し、表題化合物(65.49 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.67-3.69 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.08-5.10 (m, 1H), 5.12-5.14 (m, 2H), 5.20-5.21 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H).

MS (EI) : 231 ( $M^+$ , 4%).

【0246】 参考例47

メチル 2-(ジメチルアミノ)ベンゾエート

【化169】



25℃下、メチルアンスラニレート(40.0 g)のジメチルホ

ルムアミド(300 ml)溶液に水素化ナトリウム(10.7 g, 60% in mineral oil)を加え、25℃下30分間反応を行った。よう化メチル(18.1 ml)を滴下し、滴下終了後、25℃下、18時間反応させた。反応混合物を飽和食塩水(1.0 l)に移し、酢酸エチル(500 ml x 2)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、表題化合物(28.6 g)を薄茶色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.75 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J=1.0, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ , 1H).

【0247】 参考例48

メチル 2-[アリル(メチル)アミノ]ベンゾエート

【化170】



参考例47と同様な方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.70 (s, 3H), 3.65 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (s, 3H), 5.14-5.22 (m, 2H), 5.76-5.92 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J=1.9, 7.9\text{Hz}$ , 1H).

【0248】 参考例49

2-(ジメチルアミノ)安息香酸

【化171】



メチル 2-(ジメチルアミノ)ベンゾエート(28.6 g)、2N水酸化カリウム水溶液(50 ml)およびメタノール(100 ml)の混合物を90℃下3日間反応を行った。反応混合物を25℃に冷却し、水(500 ml)に移し、濃塩酸にて中和し、クロロホルム(100 ml x 15)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮し、表題化合物(22.77 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.81 (s, 6H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H).

【0249】 参考例50

2-[アリル(メチル)アミノ]安息香酸

【化172】



参考例49と同様な方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.77 (s, 3H), 3.73 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 5.15-5.23 (m, 2H), 5.67-5.86 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.97 (dd,  $J=1.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H).

【0250】 参考例51

2-(ジアリルアミノ)安息香酸

【化173】



メチル 2-(ジアリルアミノ)ベンゾエート (65.49 g)、6 N水酸化カリウム水溶液 (80 ml) およびメタノール (250 ml) の混合物を80℃下13間反応を行った。反応混合物を25℃に冷却し、水 (1.0 l) に移し、濃塩酸にて中和し、クロロホルム (300 ml×3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮し、表題化合物 (53.83 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.74-3.77 (m, 4H), 5.11-5.18 (m, 4H), 5.64-5.79 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H).

【0251】製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。  
N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド塩酸塩 (5.0 g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) (0.2 g)、ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (0.1 g)、微結晶セルロース (4.7 g)。

【0252】製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

N-[4-クロロ-2-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド塩酸塩 (2.0 g)、マンニトール (20 g)、蒸留水 (500 ml)。

【0253】試験例1

破骨細胞分化誘導に対する本発明の化合物の活性

[コラーゲン関節炎マウスの作製] E. D. トレンザム (Trentham) らの方法に準じた (J. Exp. Med., 第146巻、857~69項 (1977))。すなわち、酢酸溶液に溶解したウシI型コラーゲン (コラーゲン研修会、コスモバイオ) をフロイントの完全アジュバント (Freund's Complete Adjuvant 37Ra) (DIFCO) と混和し、DBA/1Jマウス (日本チャールスリバー) の尾根部に皮内注射した。3週間後に追加免疫のためフロイントの不完全アジュバント (Freund's Incomplete Adjuvant) (DIFCO) に混和したウシI型コラーゲンを背部皮下に注射した。

[細胞調製および培養] 日本骨代謝学会誌、第12巻、188項 (1994)、Arthritis and Rheumatism、第39巻、S285項 (1996)、および平成6年度厚生省リウマチ調査研究事業研究報告書、130項に記載の方法に準じた。すなわち、コラーゲン関節炎を発症した部位の組織をディスペーズ溶液 (合同酒精) で処理し浮遊細胞を得た。この細胞を5%ウシ胎仔血清を含む $\alpha$ MEM培地 ( $\alpha$ MEM;  $\alpha$  minimal essential medium) で至適濃度に調製し96穴培養プレートを用いて試験化合物と混合した後、5%炭酸ガス濃度、37℃の条件下で6日間培養した。形成された破骨細胞数は酒石酸耐性酸性ホスファターゼ染色後、染色され核を3個以上有する細胞を顕微鏡下に数えた。ビヒクルの阻害率を0%とし破骨細胞数0個のときの阻害率を100%とし各化合物の阻害率を求めた。結果を表33に示す。表33より本発明の化合物群は破骨細胞分化誘導を強く抑制することがわかった。

【0254】

【表33】

表 3 3 破骨細胞分化誘導抑制能 (試験化合物の濃度: 0. 1 μM)

試験化合物	阻害率 (%)
ビヒクル	0
実施例 1	19
実施例 1 2	66
実施例 2 4	89
実施例 2 7	54
実施例 5 5	72
実施例 5 7	70
実施例 6 1	32
実施例 6 3	55
実施例 7 4	58
実施例 7 6	94
実施例 8 2	94
実施例 9 3	76
実施例 9 4	97
実施例 9 9	55
実施例 10 5	69
実施例 11 4	81
実施例 11 6	80
実施例 12 0	53
実施例 12 1	96
実施例 12 7	73
実施例 12 8	97
実施例 13 5	58
実施例 14 2	38
実施例 14 5	71
実施例 16 1	96
実施例 16 8	55
実施例 17 8	75

## 【0255】試験例 2

本発明化合物のコラーゲン関節炎に対する発症予防効果の検討

[コラーゲン関節炎の惹起] 6 週齢の DBA/1 J マウス (日本チャールスリバー) を用い、試験例 1 の方法に準じて、コラーゲン関節炎を発症させた。試験化合物は、0. 5%メチルセルロース溶液 (MC) に懸濁し、初回感作翌日より 1 日 1 回連続 50 日間、一群 10 匹とし投与した。投与量は 50mg/kg (マウス体重 kg あたり) とし、対照群には MC のみを投与した。投与はマウス用ゾンデを用い強制経口投与とした。

[評価方法] 肉眼的に観察した関節腫脹を指標にした関節炎スコアおよびレントゲンによる関節構造の破壊像を指標にした X 線スコア) でおこなった。

[結果] 実施例 5 5 の化合物は関節炎スコアを対照群に比して 6 5 % 抑制した。また本化合物は X 線スコアの上昇も 6 5 % 抑制した。なお、実施例 5 5 の化合物の投与により、体重、肝臓重量、およびその他外見等についてなんら異常は認められなかった。以上、本発明の化合物は、重篤な副作用なしに、関節炎とそれにつづく関節破壊を抑制できることがわかった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/08

29/00

29/00

1 0 1

1 0 1

43/00

1 0 5

43/00

1 0 5

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/12

403/12

403/12

403/14

403/14

405/12

405/12

409/12

409/12

413/12

413/12

417/12

417/12

417/14

417/14

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC26 CC29  
CC52 CC62 CC75 CC76 CC82  
CC92 DD02 DD04 DD12 DD22  
DD25 DD26 DD62 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC67  
BC82 GA02 GA04 GA07 GA08  
GA09 GA10 GA12 MA01 MA04  
NA14 ZA96 ZB11 ZB15 ZB21